UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences Médicales

Année 1975, Thèse nº 482

LE TRAITEMENT COSAISONNIER DES POLLINOSES PAR UN EXTRAIT RETARD ÉTUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le mercredi 26 novembre 1975

par **Xavier CHANUDET**

Élève de l'École du Service de Santé des Armées de Bordeaux

Interne des Hôpitaux

né le 22 novembre 1950 à Saint-Germain-en Laye (Yvelines)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. P. FRÉOUR, *Professeur* ..... *Président*

M. J. TRIBOULEY, *Agrégé* .....

M. D. DUCASSOU, *Agrégé* ..... *Juges*

M. G. COURTY, *Agrégé* .....

Amicale Corporative des Étudiants en Médecine de Bordeaux

75, cours de la Somme - 33000 BORDEAUX - Tél. 92.77.06

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547314_0025

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences Médicales

Année 1975, Thèse nº 482

LE TRAITEMENT COSAISONNIER DES POLLINOSES PAR UN EXTRAIT RETARD ÉTUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le mercredi 26 novembre 1975

par **Xavier CHANUDET**

Élève de l'École du Service de Santé des Armées de Bordeaux
Interne des Hôpitaux
né le 22 novembre 1950 à Saint-Germain-en Laye (Yvelines)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. P. FRÉOUR, *Professeur* ..... *Président*
M. J. TRIBOULEY, *Agrégé* .....
M. D. DUCASSOU, *Agrégé* ..... *Juges*
M. G. COURTY, *Agrégé* .....

Amicale Corporative des Étudiants en Médecine de Bordeaux
75, cours de la Somme - 33000 BORDEAUX - Tél. 92.77.06

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Dominique,

Avec tout mon amour.

A mes parents,

A ma grand-mère,

A Claire, Annette, Thierry,

A mes futurs beaux-parents,

A Madame LARRIEU.

A TOUS MES AMIS.

A Monsieur le Médecin Général CURET

Spécialiste des Hôpitaux des Armées,
Officier de la Légion d'Honneur,
Officier de l'Ordre National du Mérite;
Croix de Guerre 1939-1945,
Directeur de l'Ecole du Service de Santé
des Armées - Bordeaux.

A Monsieur le Médecin en Chef GAVARRINO

Chevalier de la Légion d'Honneur,
Chevalier de l'Ordre National du Mérite,
Croix de la Valeur Militaire,
Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé
des Armées - Bordeaux.

A Monsieur le Docteur B. GRANGER-VEYRON,

Diplômé d'Etudes Spéciales de Pneumo-Phtisiologie,
Membre associé de la Société Française d'Allergie,
Chef du Service de Pneumo-Phtisiologie de l'Hôpital
d'Instruction des Armées Robert PICQUE.

Vous nous avez confié ce travail. Manifestant la plus grande disponibilité, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration de vos conseils avisés et bienveillants.

Soyez assuré de toute notre reconnaissance et de notre admiration.

A NOS MAITRES ,

et à tous ceux et celles qui ont participé
à la réalisation de cette thèse.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur G.COURTY

Maître de Conférences Agrégé de Pneumo-Phtisiologie,
Médecin des Hôpitaux.

Vous avez bien voulu juger ce travail, nous vous en remercions et vous exprimons nos sentiments respectueux.

Monsieur le Docteur D. DUCASSOU

Maître de Conférences Agrégé de Biophysique,
Biologiste des Hôpitaux, Chef de Service,
Docteur en Pharmacie,
Licencié es Sciences.

Nous avons pu réaliser cette étude grâce au soutien matériel de votre Laboratoire. Nous vous en remercions et vous exprimons notre profonde gratitude.

Monsieur le Docteur J. TRIBOULEY

Maître de Conférences Agrégé de Parasitologie
Biologiste des Hôpitaux,
Docteur es Sciences.

Témoignant de l'intérêt que vous portiez à cette étude, vous avez eu l'obligeance de pratiquer nos dosages et de nous aider de vos conseils.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. FREOUR.

Professeur d'Hygiène et de Clinique
de Pneumophtisiologie,

Médecin des Hôpitaux, Chef de Service,

Membre de la Commission de la Tuberculose du
Conseil Supérieur d'Hygiène Sociale,

Expert de l'Organisation mondiale de la Santé,

Chevalier du Mérite National,

Officier des Palmes Académiques,

Chevalier de la Santé Publique,

Chevalier de l'Ordre National du Sénégal,

Chevalier de l'Ordre National du Mérite de la
Côte d'Ivoire.

Ayant eu la chance de recevoir votre riche enseignement lors de notre stage dans votre Service, nous avons conscience de vous devoir beaucoup.

Aujourd'hui, vous nous faîtes le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Daignez trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

LE TRAITEMENT COSAISONNIER DES POLLINOSES PAR UN EXTRAIT RETARD - ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

P L A N

INTRODUCTION

I- LA POLLINOSE - RAPPELS

1.1. Clinique

1.2. Palynologie

1.3. Immunologie

1.4. Traitements

II- LE TRAITEMENT COSAISONNIER PAR UN EXTRAIT RETARD

2.1. Modalités de l'étude

2.2. Les Malades

2.3. La technique de traitement

2.4. Les résultats

III-INTERPRETATION DES RESULTATS - DISCUSSION

3.1. Données de la littérature

3.2. Confrontation de nos résultats - Déductions

3.3. La place du traitement

3.4. Indications thérapeutiques

CONCLUSIONS .-

INTRODUCTION

La pollinose constitue un handicap certain. S'il est possible d'en prévenir les effets par une désensibilisation spécifique pré-saisonnière, il reste que nombre d'allergiques consultent pour la première fois en saison critique. Que leur proposer ? Deux possibilités :
- Des médicaments symptomatiques (auquel cas un souci d'efficacité oblige à prescrire un corticoïde retard) ou bien un traitement allergologique cosaisonnier. Nous avons opté pour la seconde solution. En effet, il ne nous semble pas justifié de pratiquer une corticothérapie dès lors qu'existent d'autres possibilités thérapeutiques.

Ayant l'expérience des produits "retard" dans le cadre des désensibilisations présaisonnières, nous les avons repris pour le "cosaisonnier". Leur souplesse d'utilisation, leur longue durée d'action nous les faisant préférer aux extraits aqueux de manipulation délicate surtout en saison pollinique.

Après un rappel sur les pollinoses, nous exposerons notre technique, ses résultats, discuterons la valeur du traitement, son mécanisme d'action et préciserons ses indications.

Chapitre I

LA POLLINOSE - RAPPELS

1.1. - Clinique

1.2. - Palynologie

1.3. - Immunologie

1.4. - Traitements

La pollinose groupe l'ensemble des manifestations respiratoires, oculaires, cutanées et générales dues à une sensibilisation par les grains de pollen.

Il s'agit d'une affection répandue. Elle touche 3 % de la population en France. Rarement observée avant 6 ans ou après 50 ans, l'homme en est surtout affecté.

1.1. - Aspects cliniques

1.1.1. - Symptomatologie

La pollinose se manifeste par un rhume des foins, parfois compliqué d'asthme.

- Le rhume des foins : son apparition est brutale après une période d'asthénie

  Il associe :
  rhinite, conjonctivite et trachéite

. la rhinite est constante à type de coryza spasmodique avec hydrorrhée, prurit nasal et palatin, obstruction nasale et anosmie. Elle peut se compliquer de manifestations polypoïdes. L'épistaxis inconstamment associé témoigne également de l'allergie nasale.

. La conjonctivite également constante, c'est le signe le plus précoce.

. la trachéite spasmodique faite de toux spasmodique et de picotement laryngé. "C'est un asthme laryngé et des grosses bronches".

- L'asthme bronchique : Accident évolutif fréquent mais n'apparaissant qu'après plusieurs saisons, il conditionne la gravité de l'affection.

- Des signes généraux : "fièvre des foins", des manifestations cutanées ou digestives sont plus rarement observées.

1.1.2. - Diagnostic :

Il repose sur un faisceau d'arguments :

Les données anamnestiques : On retient en faveur d'une pollinose le caractère saisonnier des accidents : au moment de la floraison des plantes ;

l'action aggravante du beau temps et sédative de la pluie.

Les tests cutanés : Ils sont pratiqués conjointement à l'examen clinique. Précieux pour identifier le pollen coupable, ils n'ont de valeur qu'en fonction de l'histoire du malade.

L'allergie pollinique est explorée par cuti-réaction. Une goutte de la solution de l'allergène à tester est déposée sur une scarification de 0,5 cm faite sur la face externe de l'avant bras. Si plusieurs pollens sont étudiés, les différentes incisures doivent être séparées d'au moins 4 cms pour que les réactions ne se chevauchent pas ; ces incisures ne doivent pas faire saigner. La réaction est immédiate. La réponse est lue au bout de quelques minutes chez le petit enfant, elle est chez lui volontiers fugace. Chez l'adulte le test est lu au bout de 20 minutes, une réponse positive comporte l'apparition des éléments de la triade de LEWIS :

Une papule prurigineuse entourée d'une zone érythémateuse. On mesure les diamètres de la papule et de l'érythème, il est commode d'en prendre un calque. Les réactions sont classées en différentes catégories, la cotation retenue est la suivante (52)

+ : papule de 5 à 7 mm
++ : papule de 7 à 10 mm
+++ : papule de 10 à 15 mm
++++ : papule dépassant 15 mm

"L'érythème péri-papuleux valorise d'autant plus la réponse qu'il est plus étendu, qu'il s'accompagne de prurit. La présence de pseudopodes en périphérie de la papule doit majorer d'une croix les réponses précitées."

Ces résultats sont rapportés à un témoin qui juge l'aptitude de la peau à réagir : Nous pratiquons une injection intra-dermique d'histamine au 1/100 000 ème.

Parfois la cuti-réaction reste négative alors que la pollinose est soupçonnée cliniquement. L'allergie est alors explorée par intra-dermo-réaction en commençant avec des solutions de pollen très diluées : 1/10 millions et en augmentant progressivement la concentration jusqu'au 1/100 000 ème si besoin est. Comme précédemment une réponse positive comporte l'apparition d'une papule et d'un érythème que nous mesurons.

Les examens de laboratoires :

Il s'agit de la recherche d'une éosinophilie sanguine(qui n'a de valeur qu'au-dessus de 400 éléments par mm3) du dosage des IgE totales et des réagines sériques. Le test de Shelley et le TTL (qui explore l'activité des lymphocytes B et T donc les réactions de type I et IV et pas seulement cette dernière comme on l'a cru un moment) sont surtout pratiqués dans un but de recherche.

L'ensemble de ces éléments mais essentiellement les données cliniques permettent d'asseoir le diagnostic et d'éliminer une allergie non pollinique (poussière - moisissures) ou encore des manifestations non -allergiques.

1.1.3. - Evolution - Pronostic :

Le pronostic dépend de nombreux facteurs :

- De l'âge : le risque de développer un asthme est très important chez l'enfant.

- De la sensibilisation : certains sujets ne sont gênés que les années de forte pollinisation.

- De l'habitus : un adulte ne développe pas de nouvelles allergies réaginiques si son environnement ne change pas.

- Du génie propre de la maladie surtout.

Si bien que finalement l'évolution est imprévisible. Le tableau clinique peut se dégrader, devenir moins spasmodique et permanent. Des manifestations polypoïdes et la surinfection peuvent apparaitre.

Dans les cas favorables le coryza spasmodique peut s'éteindre spontanément et progressivement vers la cinquantaine.

Le risque évolutif d'une pollinose non traitée peut faire d'une affection seulement génante une maladie sérieuse.

1.2. - Palynologie :

Le grain de pollen, gamète mâle des plantes à fleurs, est enfermé à maturité dans l'anthère des étamines.

Il est formé d'une enveloppe en deux couches interne cellulosique, externe cutinifère. Ces deux couches entourent le cytoplasme porteur de déterminants antigéniques. Ces grains mesurent de 20 à 40 μ , ils sont transportés par le vent et les insectes.

Tous les grains de pollen ne sont pas allergisants.

Il leur faut pour cela :

- être anémogamme
- être suffisamment petit pour pouvoir pénétrer dans l'arbre bronchique (En raison de sa taille le pollen de pin ne le peut que très difficilement et de ce fait n'est pratiquement pas allergisant).
- être produit en quantité suffisante (La pariétaire qui pousse dans toute la France n'est responsable de pollinose qu'au sud de la Loire où elle est suffisamment répandue)

En France, de façon schématique on distingue trois saisons polliniques . La présaison qui se déroule entre Mars et Mai est due surtout aux arbres : Oléacées (Olivier, Troëne) Platane, Mûrier, Tilleul. La grande saison qui s'étend du 15 Mai au 15 Juillet est due essentiellement aux Graminées (elles sont responsables des deux tiers des pollinoses) et au Plantain. L'arrière saison, commence fin Août, Elle est due aux Graminées par regain et à certaines Composées, Armoise, Ambrosia (cette dernière est à l'origine de pollinoses gravissimes en Amérique du Nord. En France, la plante n'est responsable de manifestations allergiques que pratiquement dans la seule région lyonnaise où elle s'est développée avec une particulière abondance).

Certaines Urticacées telle la Pariétaire dont la floraison est étalée sur 6 mois, d'Avril à Octobre, exposent à une pollinose durable.

Retenons que dans notre région la plupart des pollinoses sont dues aux Graminées.

1.3. - Aspects immunologiques :

L'exposition naturelle à divers agents de l'environnement dont le pollen provoque chez certains individus génétiquement prédisposés une sensibilisation. Cette prédisposition est désignée par le terme d'atopie.

Sans effet chez un individu normal, le contact des muqueuses nasales et conjonctivales avec un antigène pollinique va être chez l'atopique à l'origine de la production en quantité importante d'anticorps dits réaginiques. Ces anticorps sont le support sérique des phénomènes d'hypersensibilité immédiate.

Ils appartiennent à la classe des IgE. Leur structure est comparable à celle des autres immunoglobulines. Synthétisées par les plasmocytes des ganglions lymphatiques périphériques, des tissus du tractus respiratoire, etc.. on les trouve à des taux variant de 50 à 500 UI/ml dans le sang circulant de l'adulte sain. Ce taux est plus élevé chez l'atopique.

Ces anticorps sont fortement cytotropes. Les meilleurs tissus quant à leur fixation sont :

- la peau et les poumons .

Cette fixation se fait par le fragment Fc des IgE sur les mastocytes et les leucocytes basophiles. Ces cellules contiennent les médiateurs chimiques de la réaction allergique : histamine, sérotonine, héparine, facteur chémotactique des éosinophiles, anaphylatoxine, prostaglandines, kinines, SRSA. Leur libération est responsable des symptomes observés.

Cette libération se produit lorsqu'il se forme des "ponts d'union" entre les molécules d'IgE fixées sur les cellules cibles. Le pontage est créé par l'union des antigènes polliniques aux fragments Fab des IgE.Ce pontage constitue le stimulus permettant la dégranulation desmastocytes (l'histamine y est en effet stockée dans des granules). Le mécanisme exact et la régulation de cette libération sont encore mal connus. Nous savons

cependant que l'AMP cyclique intracellulaire joue un rôle important dans la réactivité du mastocyte :

- un taux élevé empêche la dégranulation

- un taux bas la facilite.

C'est ainsi que catécholamines β, théophylline, bloquent le processus d'histamino-libération en augmentant le taux d'AMPc intra-cellulaire.

En dehors de son aptitude, anormale à former des IgE l'atopique présente bien souvent une incapacité à neutraliser l'histamine qu'il libère au cours de la réaction allergique. Le pouvoir histaminopexique de son sérum est diminué.

C'est donc un ensemble d'anomalies complexes (dont nous donnons un aperçu très schématique) qui préside aux manifestations allergiques. Nos méthodes d'exploration permettent de mieux les comprendre et de juger plus objectivement les effets de nos traitements.

1.4. - Traitement des pollinoses -

Le problème thérapeutique de la pollinose se pose de façon très différente selon l'époque à laquelle nous voyons le malade. En dehors de la saison pollinique nous pouvons proposer une désensibilisation spécifique. Elle est particulièrement indiquée devant une pollinose sévère et prolongée, une pollinose compliquée d'asthme et toute pollinose de l'enfant en raison du risque de l'apparition d'un asthme. Il s'agit d'un traitement préventif. En saison pollinique nous ne pouvons opposer à la maladie que des palliatifs : médicaments symptomatiques ou traitement allergologique cosaisonnier.

Nous rappelons brièvement les principes et techniques de ces différents traitements :

1.4.1. Le traitement présaisonnier ou hyposensibilisation spécifique :

a) Principe :

Il consiste à administrer au malade par voie sous cutanée de très faibles doses progressivement croissantes de l'antigène pollinique. NOON (40) promoteur de la méthode montre dès 1911 qu'il diminue ainsi la réactivité des malades allergiques au pollen.

Largement pratiqué depuis cette date, il reste que le mode d'action de ce traitement est mal connu.

Introduit par voie sous cutanée l'antigène se comporte davantage comme immunogène que comme allergène. Il stimule en effet la production d'IgG spécifique dont le taux s'élève au cours du traitement. Ces IgG circulantes non cytophiles entreraient en compétition avec les réagines pour fixer l'antigène d'où leur nom d'anticorps bloquants (COOKE 1935 (17) - LOVELESS 1940 (36) - LICHTENSTEIN (33) Elles bloquent également in vitro la libération d'histamine

des leucocytes sensibilisés (LICHTENSTEIN 1966 (32)).

Deuxième élément : il a été noté au cours de ces traitements une diminution de la sensibilité des leucocytes à l'allergène. Cela se manifeste par une moindre capacité des basophiles à relâcher in-vitro l'histamine en présence de l'allergène (LEVY 1970 (30)). Il semble que cette incapacité s'exerce vis-à-vis d'antigènes variés. L'immunothérapie est-elle spécifique ? (LICHTENSTEIN 1972 (34)).

Troisième élément : il a été constaté des modifications du taux des IgE totales. Celui-ci s'élève en début de désensibilisation (BERG 1969 (5)) pour diminuer à long terme (CHARPIN 1975 (3)) et se stabiliser à des valeurs inférieures à celles de départ. Les réagines (IgE spécifiques d'un allergène) subissent des variations comparables (BERG 1971 (6) - CONNEL 1969 (16)).

Il est actuellement facile de mettre en évidence ces différentes modifications. Il est vraisemblable qu'elles ne sont pas les seules à intervenir.

Rappelons enfin l'existence d'une relation étroite entre la qualité de l'amélioration due au traitement et la dose totale d'antigène injectée (NORMAN 1971 (41)) Cette constatation explique la tendance actuelle qui est d'administrer pour une désensibilisation présaisonnière de fortes doses d'extrait pollinique.

b) Techniques :

Initialement ces traitements furent conduits avec des extraits aqueux de pollen. Les fractions antigéniques sont extraites par de l'eau alcaline. Ce procédé présente l'inconvénient d'éliminer la fraction lipidique qui aurait un rôle antigénique.

L'extrait aqueux diffusant rapidement, il est nécessaire de répéter fréquemment les injections pour obtenir une stimulation antigénique correcte.

Ce traitement donne de bons résultats mais présente des inconvénients :

- la nécéssité d'un grand nombre d'injections : 30 à 40 avant la saison pollinique.

- les accidents de surdosage : ils sont dus à la diffusion immédiate du produit ce qui entraine facilement des dépassements de dose, d'autant plus ennuyeux qu'il s'agit d'allergènes forts. Il peut en résulter une simple réaction locale urticarienne à un degré de plus une réactivation syndromique, au maximum une réaction générale à type de choc anaphylactique.

Afin de pallier à ces inconvénients, il a été mis au point des extraits dont on pensait initialement qu'ils libéraient lentement leurs antigènes. Ce point fait actuellement l'objet de discussions. Quoiqu'il en soit ces formes dites "*retard*" ont rapidement montré plusieurs avantages.

- elles permettent une réduction importante du nombre d'injections
- leur tolérance est excellente
- le véhicule "retard" joue un rôle adjuvant (ce qui expliquerait leur action prolongée).

Il existe différents types d'extraits "retard" :

- les extraits émulsionnés dans des véhicules huileux
- les extraits adsorbés sur hydroxyde d'aluminium ou phosphate de calcium ;
- les extraits à l'alginate
- les extraits pyridinés précipités par l'alun.

Ces derniers, largement employés contiennent les fractions lipo et hydrosolubles des allergènes. Ils sont titrés en unité d'azote protéïque ou P.N.U. (Protein Nitrogen Unit) telles que 1000 PNU correspondent à 0,1 mg d'azote protéique.

1.4.2. Le traitement cosaisonnier :

Ce terme désigne habituellement le seul traitement allergologique. Nous mentionnerons cependant dans cette rubrique les médicaments symptomatiques largement utilisés en saison critique.

1.4.2.1. - LE TRAITEMENT ALLERGOLOGIQUE COSAISONNIER

a) Principe :

Ce traitement vit de l'impossibilité de conduire une désensibilisation conventionnelle en saison pollinique. Les injections d'antigènes aux doses préconisées "en présaisonnier" chez des malades dont la sensibilisation est exacerbée par la pollinisation ambiante déchaineraient des manifestations allergiques.

Or à coté de ces désensibilisations avec de fortes doses d'antigène se placent les traitements dits "à doses minimales efficaces".NOON, au début du siècle, a en effet montré que l'on diminue la réactivité des organes de choc en administrant à l'allergique de très faibles doses de pollen. Doses telles qu'elles peuvent être employées sans risque en saison pollinique. Le but recherché est d'administrer la dose minimale efficace pendant la saison critique. L'efficacité de cette méthode a été confirmée par de nombreux allergologues dont : ANDERSON (1) - FRANKLAND (19) - HARLEY (23). Son mode d'action n'est pas connu.

b) Techniques :

Elles sont nombreuses. Elles utilisent soit les extraits aqueux soit les extraits retard. Les premières diffèrent entre elles par la voie d'introduction de l'allergène. Nous analysons les principales :

TRAITEMENT PAR INJECTIONS SOUS CUTANEES D'EXTRAITS AQUEUX

Le premier en date, dû à NOON et FREEMAN. Il donne

des résultats intéressants mais expose aux accidents de surdosage (FRANKLAND (19)). Ceux-ci l'ont fait abandonner. HARLEY (23) a modifié la technique en ajoutant un adjuvant bactérien. Le traitement semble plus efficace mais présente toujours les mêmes inconvénients.

LA METHODE DES QUADRILLAGES CUTANES

Mise au point par BLAMOUTIER en 1959 (8). Elle consiste à appliquer des solutions plus ou moins concentrées d'extrait de pollen sur une série de scarifications cutanées très superficielles faites en quadrillage. L'absorption de l'antigène étant plus lente, cette méthode serait d'utilisation plus souple que les précédentes. (On pratique une vingtaine de traits longs de 4 à 8 cms sur la face antérieure de l'avant-bras. Puis il faut étaler sur le quadrillage quelques gouttes de l'extrait liquide de pollen en partant de solutions diluées à 10^{-5} et en continuant progressivement avec des solutions plus concentrées : 10^{-4}, 10^{-3}, jusqu'à obtenir une réaction locale franchement oedémateuse). La protection conférée apparait très rapidement et dure une dizaine de jours. Il faut pratiquer 4 à 6 séries de quadrillage pour une saison pollinique. Les résultats sont bons dans 80 % des cas (BLAMOUTIER (8-9), KY et LAROCHE (27)).

Mais cette méthode présente des inconvénients :

Elle est longue à réaliser, il n'est pas possible de connaître précisément la dose de pollen administrée, elle expose à des désagréments locaux : enflure marquée et durable du bras, les réactions secondaires ne sont pas rares.

Citons encore :

" LA PRICK DESENSIBILISATION "

Elle consiste à faire une série de piqûres à travers une goutte d'une solution aqueuse de l'allergène déposée sur l'avant-bras BROSTOFF (11).

Compte tenu de leurs caractères héroïques, difficiles et périlleuses, nous avons préféré à ces techniques le traitement par extraits retard qui nous semblait moins dangereux tout en espérant une protection de meilleure qualité et de plus longue durée.

1.4.2.2. LES MEDICAMENTS SYMPTOMATIQUES

Largement prescrits du fait des réserves que suscite l'emploi d'extraits polliniques en période d'exposition. Nous énumérerons les principaux :

- les antihistaminiques : leur action s'exerce surtout sur la rhinite peu sur la conjonctivite pas sur l'asthme.

- les corticoïdes : prescrits essentiellement sous forme retard, ils sont représentés par :

  . l'acétonide de triamcinolone
  . les acétates et phosphates de béta-méthasone
  . le diacétate de triamcinolone

  Leur efficacité est certaine, leur inocuité l'est moins.

- le cromoglycate disodique (DSCG) semble donner de bons résultats, il peut être employé sans inconvénient. Son action est préventive, elle s'exerce tant sur l'asthme que sur la rhinite. Dans la première éventualité le produit doit être inhalé, dans la seconde il faut le priser.

Les méthodes de traitement de la pollinose sont nombreuses. Nous verrons en précisant les indications du cosaisonnier que loin de s'exclure, elles sont complémentaires.

Autant que ces quelques pages permettent d'en juger, la pollinose constitue un vaste sujet d'intérêt en raison des problèmes variés qu'elle pose.

Il nous a paru intéressant d'en donner un rapide aperçu avant d'aborder l'étude du traitement cosaisonnier par les extraits retard.

Chapitre II

LE TRAITEMENT COSAISONNIER PAR UN EXTRAIT RETARD

2.1. - *Modalités de l'étude*

2.2. - *Les malades*

2.3. - *La technique de traitement*

2.4. - *Les résultats*

L'étude porte sur 19 patients atteints de pollinose et traités en cosaisonnier par l'extrait Allpyral au cours de la saison 1975 à la consultation d'allergologie de l'Hôpital d'Instruction des Armées Robert Picqué.

N'ayant pas l'expérience de ce traitement nous n'avons pas préjugé de ses indications et l'avons réservé aux malades vus pour la première fois en saison pollinique et non désensibilisés.

Tout au long du traitement nos patients ont été suivis cliniquement et biologiquement. Notre but a été de juger l'efficacité et d'explorer le mécanisme d'action de cette méthode thérapeutique.

2.1. Modalités de l'étude :

La pollinose affirmée sur l'ensemble des données anamnestiques, cliniques et des tests cutanés, nos malades sont mis en traitement.

Précisons les conditions de l'étude clinique et les examens complémentaires pratiqués

2.1.1. - L'étude clinique

Après la mise en route du traitement le malade est vu régulièrement en consultation. Au cours de chaque entretien nous faisons préciser l'évolution des différents symptômes, en étudiant de façon plus précise la période qui a suivie immédiatement la dernière injection d'extrait pollinique. Nous notons le délai et la durée de protection.

D'éventuelles réactions au point de piqûre, syndromiques ou générales sont toujours recherchées.

Nous terminons l'entretien en pratiquant une nouvelle injection.

2.1.2. - Les examens complémentaires

Nous les avons pratiqué pour confirmer notre diagnostic et pour étudier les modifications immunologiques induites par le traitement.

2.1.2.1. - EXAMENS A VISEE DIAGNOSTIC

Ce sont les tests cutanés d'allergie. Nos malades ont été testés par cuti-réaction avec les extraits de pollen suivants: (extraits STALLERGENES).

Ambrosia : (non pas que cette plante soit particulièrement représentée dans notre région mais cet

extrait nous ayant été livré, nous l'avons utilisé pensant qu'il existait des réactions croisées avec l'Armoise. En fait des vérifications récentes nous permettent d'infirmer cette hypothèse), mélange de 12 Graminées, Pariétaire, Pin, Plantain, mélanges arbres I et arbres III.

Notre exploration standard a comporté par ailleurs l'injection intradermique des extraits de : (extraits PASTEUR)

- poussière au 1/50 000 ème
- plume au 1/50 000 ème
- candidine au 1/10 000 ème
- mélange de moisissures : M_1, M_2, M_3, M_4 au 1/10000ème et d'histamine au 1/100 000 ème

Ces tests sont effectués à distance de toute prise médicamenteuse (antihistaminique en particulier). Leur lecture est immédiate, elle se fait en mesurant les diamètres de la papule et de l'érythème.

En dehors des tests cutanés nous avons recherché une éosinophilie sanguine et radiographié sinus et poumons.

2.1.2.2. - L'EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE

Elle a comporté le dosage des IgG et IgE totales, des réagines et des IgG spécifiques de l'antigène pollinique en début et fin de traitement. (Pour des raisons matérielles il ne nous est pas possible de donner le résultat du dosage des IgG spécifiques au moment où nous imprimons ce travail. Ces données feront l'objet d'une publication ultérieure).

Le premier prélèvement a été effectué en pleine saison pollinique lorsque nous voyons le malade pour la première fois ou pour certains après quelques injections thérapeutiques. Le deuxième prélèvement a été effectué

après la période de pollinisation.

a) Les IgG totales :

Elles ont été dosées par la technique d'immunodiffusion radiale simple (Plaques TRIPARTIGEN de l'Institut BEHRING) Les résultats sont exprimés en mg pour 1 00 ml avec une incertitude relative de ± 15 %.

b) Les IgE totales:

Leur taux a été apprécié par le "radioimmunosorbent test" ou RIST mis au point par JOHANSSON (25) : Des anticorps anti-IgE sont liés de façon covalente à des particules de Séphadex en une phase insoluble. Le sérum à tester est incubé avec l'immunosorbent en présence d'une quantité connue d'IgE marquées à l'iode 125. Les IgE sériques à doser et les IgE marquées vont entrer en compétition pour se fixer sur l'anti-IgE. Après réaction une centrifugation sépare les IgE couplées des IgE non-liées. La radioactivité du précipité est inversement proportionnelle à la quantité d'IgE-sérique. Après avoir apprécié cette radioactivité, en la rapportant à une courbe étalon nous en déduisons le taux d'IgE à mesurer.

Les réactifs utilisés sont le PHADEBAS IgE TEST commercialisés par PHARMACIA. Les résultats sont exprimés en unités internationales (U I), l'étalon est E 68 / 341 du Centre de Référence International pour Immunoglobulines de l'O M S. Les dosages sont fournis avec une précision de 10 %.

c) Les IgE spécifiques ou réagines :

Elles ont été dosées par le "radioallergosorbent test" (RAST) décrit par WIDE (51). L'allergène pollinique est couplé de façon covalente avec un polymère insoluble dextrane cellulose, disque de papier). Le complexe polymère-allergène est ensuite incubé avec le sérum

contenant les IgE antiallergène à doser. Celles-ci vont se fixer sur l'allergène formant de nouveaux complexes : polymère-allergène-réagine. L'activité réaginique de ces complexes est proportionelle au taux des réagines sériques, elle est révélée par l'adjonction d'une quantité donnée d'antiIgE radioactive. Après incubation puis élimination de l'excédent d'antiIgE marquée, on mesure la radioactivité des complexes. Celle-ci est comparée aux réponses obtenues avec différents sérums étalons dont l'activité réaginique a été mesurée dans les mêmes conditions.

La réponse allergique du sérum est alors classée en fonction de son intensité :

- : réponse négative	+++ : forte réponse positive
+ : réponse limite	++++ :très forte réponse positive
++ : réponse positive nette	

Les réagines ont été dosées vis-à-vis des allergènes de deux graminées répandues dans nos régions : Lolium perenne (Ivraie) et Dactylis glomerata (Dactyle)

Le test utilisé est le PHADEBAS RAST commercialisé par PHARMACIA.

Ces dosages sont dus à l'obligeance des Professeurs DUCASSOU et TRIBOULEY.

d) Les IgG spécifiques :

Elles seront dosées par radio immunoprécipitation selon une technique comparable à la précédente utilisant une anti Ig marquée.

2.2. - Les malades

Nous précisons leur répartition, les symptômes présentés, leur sensibilisation, les traitements antérieurs

Il s'agit d'allergiques tout venant correspondant au recrutement de la consultation d'allergologie entre le 21 avril et le 25 juin (dates entre lesquelles nous avons vu ces différents sujets pour la première fois, soit en saison pollinique).

2.2.1. - Répartition

Notre série comprend 16 adultes : 8 hommes et 8 femmes et 3 enfants (de sexe masculin).

Les âges sont respectivement de 7,8 et 11 ans pour les enfants. Chez les adultes l'âge moyen est de 33 ans avec des extrêmes de 20 à 48 ans.

Les premières manifestations allergiques (témoignant du terrain atopique, sans qu'il s'agisse obligatoirement d'une pollinose) sont apparues vers 6 ans chez les enfants, dans l'enfance pour 3 adultes, à l'âge moyen de 24 ans pour les 13 autres avec des extrêmes de 15 et 38 ans (voir tableau I).

	Enfants : 3	Adultes : 16
Age actuel (en années)	8,9 (7-11)	33 (20-48)
Révélation du terrain atopique (en années)	6	Enfance : 3
		22,4 : 13 (15-38)

Tableau I : Age des malades - Age de révélation du terrain atopique .

2.2.2. - *Symptomatologie*

Chez les 3 enfants elle est faite de :

- rhinite et asthme (dont 1 apparu cette année)
- la conjonctivite n'est présente que 2 fois.

Chez les 16 adultes nous notons :

- rhinite et conjonctivite 16 fois, asthme, 8 fois
- céphalées polliniques : 2 fois, urticaire 2 fois.

(voir tableau II et III)

Symptômes	Rhinite	Conjonc.	Asthme	Autres
Enfants 3	3	2	3	1 urticaire
Adultes 16	16	16	8	2 céphalées 2 urticaires

Tableau II : Symptomatologie

2.2.3. - *Sensibilisation*

Une sensibilisation n'est retenue que si le résultat des tests cutanés est en accord avec l'histoire clinique (voir tableau III)

a) Enfants :

- Deux enfants ne sont sensibilisés qu'aux graminées avec des tests cutanés à 5/30 et 4/20 (Histamine 14/35 et 10/40).
- Le troisième est allergique aux graminées (2/10), au plantain (1/10) et à la poussière (15/35) pour laquelle il est désensibilisé.

Pour la conduite du traitement cosaisonnier les enfants sont de parti pris considérés comme particulièrement sensibles.

b) Adultes :

Toutes leurs pollinoses sont dues aux graminées

- pour 14 la cuti-réaction est au moins à 5/30, jusqu'à 15/40 pour l'un d'eux (histamine variant de 10/15 à 20/80).

- pour 2 la réponse cutanée ne fut obtenue que par injection intradermique d'extrait de pollen au 1/100 000 ème, il fut noté des papules de 12 et 13 mm de diamètre (histamine :10/25 et 15/30).

Nous avons observé une réponse semi-retardée, elle traduit la présence de précipitines (réaction de type III) et contre-indique en principe la désensibilisation, nous n'en avons pas tenu compte. Nous n'avons pas trouvé de relation évidente entre la sévérité des symptômes et le résultat des tests cutanés.

Dans 10 cas nous avions affaire à des pollinoses pures

Dans 5 cas s'y associait une allergie à la poussière

Une malade était allergique au pollen et présentait des réagines à la poussière et à la candidine.

Pour la conduite du traitement tous les malades ont été considérés comme très sensibles tant du fait du résultat des tests que de la pollinisation ambiante qui exacerbe la susceptibilité de l'allergique et nous a incité à la plus grande prudence.

Notons enfin que certains sujets peuvent être sensibilisés à différents pollens répandus dans l'atmosphère à la même époque (graminées et plantain par exemple).

Il est impossible de faire la part des troubles revenant à chaque allergène. Il convient alors de traiter ces malades vis-à-vis de ces deux plantes. (Le cas s'est présenté chez un enfant : le jeune MO).

2.2.4. - *Traitements de la pollinose pendant les saisons précédentes.*

Les renseignements dont nous disposons ne sont pas toujours précis. Nous les rapportons néanmoins parce qu'ils permettent d'évaluer le handicap que constitue une pollinose et parce qu'ils ont valeur de référence :

Il fut prescrit chez les enfants :

- des corticoïdes par voie générale : 2 fois
- des antihistaminiques : 1 fois
- phylline : 1 fois
- Aérosol de sympathomimétique : 1 fois
- vaso constricteurs locaux : 1 fois

Chez les adultes :

- il fut pratiqué deux désensibilisations spécifiques au pollen dans un passé récent sans résultat.

- Il fut prescrit :

- des corticoïdes par voie générale 8 fois (dont 2 corticothérapies perannuelles chez des sujets polysensibilisés)
  - . des antihistaminiques : 8 fois
  - . des phyllines : 6 fois
  - . des aérosols de sympathomimétique : 3 fois
  - . des vaso constricteurs locaux : 5 fois

Aucun malade n'a bénéficié du D.S.C.G. (voir tableau III)

Cet échantillon de 19 malades est peu important mais nous semble représentatif. L'aspect clinique de l'affection, les problèmes thérapeutiques qu'elle pose correspondent bien à ce que nous voyons sur de plus grandes séries.

NOM	AGE	DEBUT polli.	SENSIBILISATION				SYMPTÔMES				TRAITEMENTS ANTERIEURS						DATES DU Tt durée (en jours)
			HIST	GRAM	POUSS	CAND	RHIN	CONJ	ASTHME	AUTRES	DESENS	CORTIC	A.HIST	PHYLL	AEROSOL	GOUTTES	
AL ♂	11	8	14/35	5/30			++	+	+(75)	temp				+		+	2/6-23/7 : 51
MO ♂	7	5		Pl : 1/10 2/10	15/35		+	+	++			+			+		26/5- 28/7 : 60
VE ♂	8	-	10/40	4/20			+		+	céphalées urticaire		+	+			+	2/6- 9/7 : 37
AU ♀	22	18	15/40	10/35	à1/50000 10/50		++	++		toux	+	+	+				28/5- 16/7 : 49
BA ♂	29	28	11/35	15/30			+	+	+	céphalées			+				26/5- 7/7 : 42
BE ♀	34	33	12/15	7/30			++	+					+			+	12/6- 30/6 : 18
BO ♂	32	28	10/40	8/30			++	+	+(75)				+	+			23/6- 7/7 : 14
COi ♀	30	enf	10/15	6/35	15/60	10/30	+	+	++	céphalées O.Quincke		+	+	+	+		28/4- 12/7 : 76
COM ♀	48	38	9/25	5/30			++	+			+						21/4- 9/7 : 79
COS ♂	20	15	13/40	10/45	15/45		+	+	+								9/6- 16/7 : 37
COU ♀	37	enf		10/15	15/35		+	+	++			++		+	+		9/7
CR ♀	22	18	10/50	8/40			++	+		urticaire			+			+	21/5- 2/7 : 43
FR ♀	35	enf	10/25	ID: 10^{-5} 12	1/500000 12/40		+	+	++	temp urticaire		++		+	+		21/5- 27/7 : 73
GE ♂	30	29	12/45	5/30			+	+					+			+	16/6- 17/7 : 31
MO ♂	40	31	10/40	5/40			++	+	+(75)			+	+	+			25/6- 13/8 : 49
RE ♂	24	19	10/30	15/30			+	+					+			+	9/6- 23/7 : 45
SA ♀	22	18	20/80	5/40			+	+									2/6- 31/7 : 59
SU ♂	44	30	15/30	ID: 10^{-5} 13	12/50		+	+	+			++		+	+		4/6- 20/7 : 46
TH ♂	20	16		15/40			+	+				+				+	29/5- 28/7 : 60

TABLEAU III : Présentation des malades : Âges - Sensibilisation-Symptômes -Traitements antérieurs.

2.3. - *Technique du traitement*

Le principe consiste à administrer de très faibles doses progressivement croissantes d'extrait de pollen jusqu'à trouver celle qui entraine la disparition des symptômes. Une fois cette dose déterminée, il convient de s'y maintenir pendant toute la saison critique.

Nous avons utilisé l'extrait ALLPYRAL (commercialisé par les Laboratoires DOME, division des Laboratoires MILES) selon le protocole suivant :

2.3.1. - Dose initiale

Elle dépend de la sensibilité du malade. Les enfants étant considérés comme particulièrement sensibles, la dose fut de 0,01 PNU (0,1 PNU dans 1 cas). Chez les adultes la dose fut en moyenne de 0,12 PNU (valeurs extrêmes : 0,05 et 0,5 PNU).

2.3.2. - Injections suivantes :

Nous revoyons le malade quelques jours après la première injection. En fonction des résultats nous continuons la dose de départ ou nous l'augmentons jusqu'à obtenir la disparition des troubles. Aucune injection ne doit provoquer de réactions. Si cela se produisait il faudrait réduire la posologie des suivantes.

La dose minimale efficace est la plus petite quantité d'extrait pollinique entrainant une suppression immédiate et durable des symptômes. Une fois déterminée, elle est poursuivie jusqu'à la fin de la période d'exposition. Dans un cas, nous avons tenté d'augmenter cette dose pour essayer d'allonger la durée de protection. Cet essai s'est soldé par une réactivation syndromique de la pollinose, nous avons donc abandonné cette idée.

Les doses maximales atteintes correspondent le plus souvent à la dose efficace (sauf pour quelques malades chez lesquels une réaction d'aggravation nous a fait

continuer le traitement à doses moindres).

Elles furent de :

- 0,02 à 0,3 PNU chez l'enfant
- 0,1 à 2,3 PNU (en moyenne 0,66) chez l'adulte.

2.3.3. - Rythme des injections

L'intervalle entre deux injections est fonction de la durée de la protection conférée. Le malade est revu à la demande lorsqu'il ressent à nouveau les effets de la pollinose. Cet intervalle a varié de :

- 7,4 à 12 jours chez l'enfant ;
- 4,7 à 10 jours (en moyenne 7,3 j) chez l'adulte.

Il s'agit là de valeurs moyennes tenant compte des "tatonnements" du départ qui nécessitent des consultations assez rapprochées. En entretien, la période de protection s'étend sur 8 à 12 jours.

Nous donnons à titre indicatif le nombre d'injections pratiquées et la durée du traitement, ces paramètres ont peu d'intérêt, ils dépendent de l'époque à laquelle le malade a consulté pour la première fois. Le nombre moyen d'injections fut de 6,4 (de 2 à 12) étalées sur une période moyenne de 48 jours (14 à 79 jours). Nous récapitulons l'ensemble de ces données aux tableaux IV et IX.

Tt	Dose initiale PNU	Dose max PNU	Dose totale PNU	Interval entre les inject.	Nb injec	Durée Tt
Enfants	0,01 :2 0,1:1	0,02 0,05 0,3	0,19 0,8 1,2	7,4 10,2 12	5	48 (37-51)
Adultes 15	0,12 (0,05-0,5)	0,66 (0,1-2,3)	2,6 (0,1-12,6)	7,3 (4,7-10)	6,3 (2-12)	48 (14-79)

TABLEAU IV : Données relatives à la conduite du traitement (valeurs moyennes, valeurs extrêmes)

2.3.4.- Remarques

Il n'est pas possible d'établir un schéma standard de traitement cosaisonnier. Il est indispensable de déterminer la quantité d'extrait à injecter en fonction des troubles présentés par le malade au jour de la consultation et du résultat des précédentes injections.

Les quantités d'extraits préconisées par les Laboratoires DOME pour conduire le traitement cosaisonnier nous paraissent beaucoup trop élevées, nous les avons réduites considérablement.

Notons enfin que nous avons associé dans certains cas au traitement allergologique des médicaments symptomatiques, nous en précisons la nature au chapitre suivant.

2.4. - *Les résultats :*

Nous présentons les résultats cliniques et biologiques

2.4.1. - Résultats cliniques :

2.4.1.1.- MODE D'EXPRESSION

Il est difficile de juger l'efficacité d'un traitement allergologique en matière de pollinose. L'appréciation clinique des résultats est subjective et ne tient pas compte de la pollinisation. De plus les prescriptions adjuvantes modifient les données.

Pour pallier ces imperfections plusieurs auteurs dont CHARPIN (10) ont proposé une analyse mathématique des effets du traitement.

Chaque jour les symptômes sont quantifiés et rapportés au compte pollinique.

Faute de calendrier pollinique notre jugement a été plus global. Nous avons tenu compte :

- de l'impression clinique d'amélioration
- des traitements adjuvants rendus nécessaires par un résultat imparfait.

Nous considérons que les résultats sont :

- Très bons (TB) lorsque la disparition des troubles est complète et qu'aucun adjuvant n'est nécessaire ;
- Bons (B) lorsqu'un symptôme tend à réapparaitre mais qu'il est bien controlé par un adjuvant non corticoïde.
- Médiocres (MED) lorsqu'un symptôme est peu influencé par le traitement et/ou qu'il a fallu employer plusieurs adjuvants non corticoïdes.

- Nuls (N) lorsque nous avons été conduit à prescrire des corticoïdes.

Nous avons bien conscience du caractère approximatif de cette classification. Nous pensons néanmoins que l'étude des traitements adjuvants permet de se faire une idée valable de l'efficacité du traitement allergologique.

2.4.1.2. - RESULTATS :

a) Résultats d'ensemble :

Ils concernent 3 enfants et 15 adultes, nous les mentionnons dans le tableau ci-dessous (Tableau V)

RESULTATS	TB	B	MED	N
ADULTES 15	3	5	6	1
ENFANTS 3		3		
TOTAL :18	3:16,5 %	8: 44,5%	6: 33,5%	1:5,5%

TABLEAU V : RESULTATS D'ENSEMBLE DU TRAITEMENT

Citons à part le cas d'une malade n'ayant reçu qu'une injection d'extrait retard. Cette personne a été vue tardivement dans la saison pour une allergie sévère, rebelle aux corticoïdes. L'injection pratiquée l'a nettement améliorée.

b) Résultats par symptômes :

Ils sont indiqués au tableau VI. Il est remarquable de noter que le traitement a constamment une action très favorable sur la conjonctivite. L'amélioration est rapide souvent le soir même de l'injection, elle est durable.

L'action sur la rhinite est moins spectaculaire. La rémission n'est pas de si bonne qualité ni si durable.

L'asthme est influencé de façon assez variable et imprévisible par le traitement.

Ces données sont résumées dans les tableaux VI et IX

RESULTATS	TB	B	MED	N
Rhinite	7	6	4	
Conjonctivite	13	4		
Asthme	2	3	3	1

TABLEAU VI : Résultats par symptôme

Il est habituel d'améliorer le malade dans les 24 heures suivant l'injection. L'action sur la conjonctivite se manifeste dès la première piqûre. Rhinite et asthme ne sont vraiment soulagés qu'après plusieurs administrations d'extraits polliniques : 2 ou 3 en moyenne. (En pratique il s'agit du délai nécessaire à la détermination de la dose efficace).

c) Influence de quelques paramètres sur les résultats :

Dans un but pronostic, il nous parait utile de rapporter nos résultats à la sensibilisation, l'ancienneté de l'allergie, la gravité de l'affection (avec en particulier l'existence ou non d'asthme), au calendrier pollinique.

- Sensibilisation : Nous rappelons que parmi nos 18 malades six étaient allergiques au pollen et à la poussière et un au pollen, à la poussière et à la candidine. Toutes ces allergies avaient été ou étaient traitées. Les résultats du traitement de la pollinose en fonction de la sensibilisation sont les suivants : (tableau VII et IX).

RESULTATS	TB	B	MED	N
SENSIBILISATION				
- Pollen	3	6	3	
- Pollen + pouss		2	3	
- Poll.+pouss +cand				1
SYMPTOMES				
-Rhume des Foins	2.	4		
-Rhume d F +asthme	1	4	4	
-Rhume d F. + autre			2 céphalée urticaire	1 céphalée O.Quincke
Tt ADJUVANTS				
-Corticoïdes				1
-A.Hist.		6	4	1
-Phylline		3	3	1
-DSCG			1	1
- Autres		1collyre	1aérosol	

TABLEAU VII : Influence de la sensibilisation et de la sévérité des symptômes
Traitements adjuvants associés.

Ils sont d'autant moins bons que le malade est polysensibilisé.

- Ancienneté de la pollinose - Age des Malades :

Nous exprimons les résultats en fonction de l'ancienneté de la pollinose plutôt qu'en fonction de celle de l'allergie. En effet bien des atopiques sont polysensibilisés ce qui est en soi un facteur de mauvais pronostic (voir supra) En sélectionnant les pollinoses pures nous retenons 12 malades dont nous mentionnons l'âge actuel et la durée d'évolution de leur maladie (Tableau VIII).

T B		B		MED		N	
AGE	DUREE POLL.	AGE	DUREE POLL	AGE	DUREE POLL.	AGE	DUREE POLL.
20	4	30	1	29	1		
		34	1				
24	5	11	3	22	4		
40	9	22	4	32	4		
		8	2				
		48	10				

TABLEAU VIII - Influence de l'âge des malades et de l'ancienneté de la pollinose (pollinose pure)

Il ne semble pas exister de relation entre les effets du traitement et l'âge des malades ou l'ancienneté de l'affection.

- Sévérité de la pollinose :

Nous considérons que la maladie est d'autant plus sévère qu'au rhume des foins s'associent : asthme, urticaire, oedème de Quincke. Si nous exprimons les résultats du traitement en fonction de la symptomatologie nous constatons que le pronostic des rhumes des foins isolés est nettement meilleur que ceux auxquels s'associent les symptômes précités (voir tableau VII)

- Calendrier pollinique :

La densité pollinique ambiante influence nettement l'évolution de l'affection. Les traitements allergologiques donnent de moins bons résultats les années de forte pollinisation. Comme il semble que ce soit le cas pour la saison 1975, il convient d'en tenir compte dans l'appréciation de nos résultats. L'influence exacte de ce paramètre ne pourra être précisée qu'en rapportant les résultats du traitement sur plusieurs saisons au calendrier pollinique correspondant.

NOM	TRAITEMENT					TRAITEMENT ADJUVANT				RESULTAT D'ENSEMBLE				RESULTAT PAR SYMPTOME				REACTIONS		
	DOSE INITIALE	DOSE MAXI	DOSE TOTALE	INTERVALLE	Nb. INJ	CORTIC	A.HIST	PHYLL	AUTRES	TB	B	MED	N	RHINITE	CONJONCT	ASTHME	AUTRES	LOCALE	SYND.	GEN
AL	1/100	5/100	19/100	10,2	5			+			+			TB	TB	B				
MO	1/10	3/10	1,2	12	5		+	+			+			TB	TB	MED				
VE	1/100	2/100	8/10	7,4	5		+	+			+			B		B				
AU	5/100	5/10	2,45	6,1	8		+					+		MED	B				+	
BA	1/10	2	4,6	6	7			+	DSCG			+		MED	TB					
BE	1/10	3/10	7/10	6	3		+				+			B	TB					
BO	1/10	1/10	2/10	7	2		+	+				+		MED	TB	B				
COI	1/10	1	3,8	9,5	8	+	+	+	DSCG				+	B	TB	N				
COM	1/10	2,3	12,6	6,6	12				Colly.		+			B	B	B			+	
COS	1/10	3/10	9/10	7,3	5		+				+			B	TB				+	
COU	10/100				1															
CR	1/10	1,3	6,15	4,7	9		+					+		MED	B					
FR	1/10	2/10	1,3	6,6	11		+					+		B	TB	MED				
GE	1/10	3/10	65/100	5,1	6		+				+			B	TB			+	+	
MO	1/10	2/10	9/10	9,8	5					+				TB	TB	TB				
RE	1/10	3/10	1,1	9	5					+				TB	TB					
SA	1/10	4/10	2,2	8,4	7		+				+			TB	B					
SU	5/10	7/10	1,6	7,6	6			+	Aerosol			+		B	TB	MED			+	
TH	1/10	6/10	2,5	10	6					+				TB	TB					

TABLEAU IX - LE TRAITEMENT - SES RESULTATS

Nous retenons que les résultats du traitement allergologique cosaisonnier dépendent peu de l'ancienneté de l'affection ou de l'âge du malade. Par contre une polysensibilisation, un asthme associé sont des éléments défavorables.

d) Traitements adjuvants utilisés .-

Nous avons prescrit à 11 malades des antihistaminiques sous forme :

- soit de dichlorhydrate de buclizine :25 à 50 mg/24h
- soit de dexchlorpheniramine : 2 à 4 mg/24h

Sept malades ont reçu des phyllines sous forme de :

- théophylline suppositoire : 1 /jour le soir

Enfin, nous avons ordonné :

- 1 fois du cromoglycate disodique :3 à 4 prises nasales /24h
- 1 fois des corticoïdes de façon discontinue (D'abord sous forme de triamcinolone à la dose de 8mg/jour, que nous avons rapidement baissé à 2mg/jour. Quelques temps après nous avons dû injecter 40 mg d'hémisuccinate de méthyl prednisolone).

Nous reproduisons (tableaux VII et IX) nos prescriptions adjuvantes en parallèle aux résultats cliniques.

2.4.1.3. - INCIDENTS

Une exagération passagère des symptômes (le soir même de l'injection en général) a été constatée 5 fois. Ces manifestations ont cédé spontanément dans les 48 heures.

Nous précisons ces réactions :

- Mme A.. Réaction oculaire, nasale, pharyngée avec prurit auriculaire 24 heures après avoir reçu 5/10ème de PNU. Les troubles s'amendent le lendemain et sont suivis d'une amélioration durable de la pollinose. L'injection précédente était de 2/10 de PNU, la suivante fut pratiquée à 3/10 de PNU sans incident .

- Mme C... Rhinite, conjonctivite, prurit pharyngé, 48 heures après une injection de 2,3 PNU. L'injection précédente était de 1,7 PNU, la suivante fut pratiquée à 1 PNU sans incident.

- M. C.. Réactivation discrète de la conjonctivite et de la rhinite suivie d'une bonne amélioration pendant 8 jours, après avoir reçu 3/10 de PNU. L'injection précédente était de 2/10, la suivante fut pratiquée à 1/10 sans incident.

- M. G... Réaction prurigineuse locale le soir d'une injection de 3/10 de PNU avec réactivation de la rhinite et conjonctivite pendant 24 heures. Très bien ensuite pendant 2 jours. L'injection précédente était de 2/10 PNU la suivante fut pratiquée à 1/100 sans incident.

- M. S... Aggravation de l'asthme le soir même d'une injection de 7/10 de PNU et de la rhinite le lendemain. Injection précédente : 5/10 PNU, injection suivante 1/10 sans incident.

Ces incidents sans gravité se sont tous produits à l'occasion d'une augmentation des doses, jamais en traitement d'entretien.

2.4.2. - Résultats biologiques.

Les valeurs mesurées chez les malades sont mentionnées dans les tableaux X, XI, XII, XIII. Nous avons étudié statistiquement les variations enregistrées. Comme la distribution du taux sanguin des immunoglobulines ne semble pas gaussienne (4), nous avons traité les résultats avec

un test non paramétrique (test pour échantillons appariés de WILCOXON).

a) IgG totales :

Avant le traitement les taux extrêmes sont de 900 et 1370 mg/100 ml, la moyenne est à 1142 mg/100 ml. Après celui-ci les taux extrêmes sont de 721 et 1684 mg/100 ml la moyenne est à 1135 mg/100ml. Les variations ne sont pas significatives.

Ces valeurs ne diffèrent pas de celles retrouvées chez des sujets sains (Voir schéma XI et tableau XIII)

b) IgE totales

Avant le traitement les taux extrêmes sont de 60 et 960 UI/ml, la moyenne est à 372 UI/ml. Après le traitement les taux extrêmes sont de 82 et 3000 UI/ml, la moyenne est à 605 UI/ml.

Ces valeurs sont-elles élevées ? Il est difficile de répondre à cette question dans la mesure où les chiffres considérés comme normaux varient de façon importante d'un auteur à l'autre. Ces différences tiennent à des conditions techniques de dosage mais aussi au recrutement des sujets (rôle de l'âge en particulier), à la méconnaissance de certaines situations pathologiques.

Chez l'enfant à 7-8 ans DESSAINT (18) considère comme normaux des taux compris entre 110 et 180 UI/ml Les chiffres que nous rapportons sont largement supérieurs (360 et 390 UI puis 525 et 540 UI/ml). Nos deux jeunes allergiques ont donc des IgE totales élevées, par ailleurs l'ascension de leur taux est significative.

Chez l'adulte les valeurs moyennes considérées comme normales, déterminées par le PHADEBAS RIST varient de 62 UI/ml à 215 UI/ml, les valeurs limites inférieures varient de 2 à 85 UI/ml, les valeurs limites supérieures varient de 220 à 740 UI/ml. Nous reprenons les chiffres rapportés dans la notice du RIST, ces résultats ont été déterminés respectivement par LAMERZ (28) et JACOBS (24).

Il semble donc que le taux des IgE totales des adultes de notre série ne soit que discrètement élevé, de plus nous ne retenons pas de différence entre les deux prélèvements (statistiquement les variations ne sont pas significatives : pour N = 15, i = 35,5 > t = 25 au taux p = 0,05) voir schéma XI et tableau XIII

c) Réagines

Deux malades (ER et SU) n'ont pas de réagine vis-à-vis des deux graminées testées. Sans anticiper la discussion relative au traitement cosaisonnier, il nous parait intéressant d'en rechercher l'explication.

Cliniquement ces deux sujets se sont présentés comme des pollinoses avec rhinite et conjonctivite printanières aggravées par le beau temps (ce qui permet d'éliminer une allergie aux moisissures), mais ce sont les seuls pour lesquels la cuti-réaction n'a pas donné de réponse. Ceci nous a conduit à pousser notre exploration en pratiquant une intra-dermo-réaction avec laquelle nous avons obtenu des papules de 12 et 13 mm de diamètre. Avons-nous fait une erreur de diagnostic à partir des réponses non spécifiques ? Mais où se situe-t-elle ? S'agit-il d'un autre pollen, d'autres graminées : cela parait peu probable en raison des réactions antigéniques croisées. S'agit-il d'une pollinose authentique sans réagine sérique?

Pour les autres malades l'activité réaginique sérique est fortement positive dès le premier prélèvement (les résultats extrêmes allant de limite à très fortement positif). Cette activité ne se modifie pas dans l'intervalle du second prélèvement. (Statistiquement les variations calculées directement à partir des mesures de radioactivité ne sont pas significatives. Pour Lolium P. N = 17 avec i = 51 > t = 35 au taux p : 0,05. Pour Dactylis gl. N = 17 avec i = 38 > t = 35 au taux p = 0,05) Notons que les variations mesurées ne sont pas superposables pour les deux graminées, la spécificité de classe est peut être moins marquée qu'il n'est classique de le dire. Voir schéma XII et tableaux X et XIII.

Légende du Tableau -

. *Activité totale de l'anti IgE* * : 51691/52459

. *Activité des sérums étalons* : (2 mesures)

A : 19407/19312 C : 2155/2140

B : 7103/6466 D : 1574/1403

.*Activité réaginique à doser :*

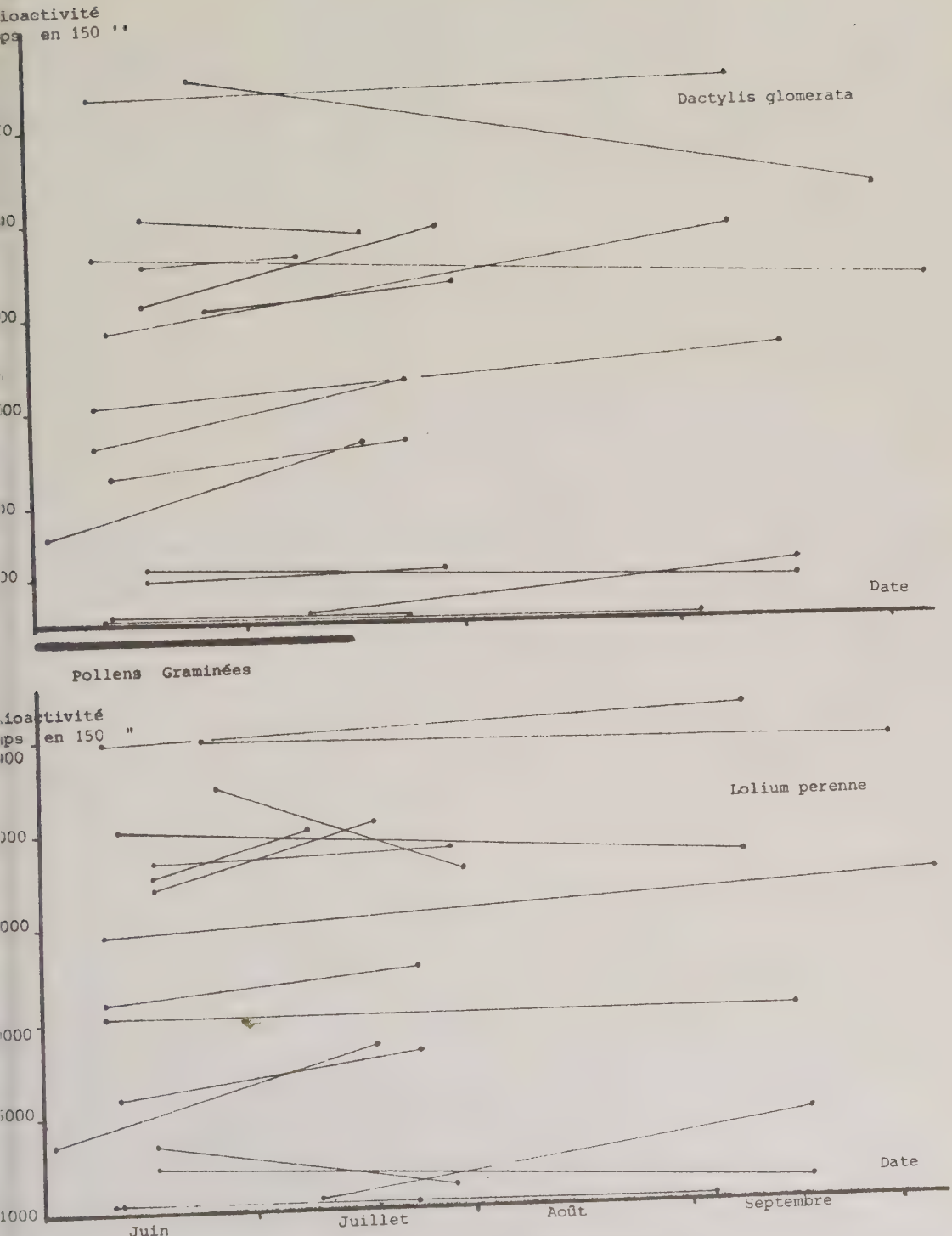
- très fortement positive : ++++ > A
- fortement positive : +++ B< Act< A
- positive nette : ++ C< Act< B
- limite : + D< Act< C
- négative : -< D

Nom	Radioactivité de l'allergosorbant : Coups en 150"							
	Lolium perenne n° 1		n° 2		Dactylis glomerata n° 1		n° 2	
AL.			21406	+++			24779	+++
MD.	3864	++	1857	+	2998	++	3324	++
VE.	2812	++	1918	+	3392	++	2850	++
AU.	17176	+++	15946	+++	13482	+++	17960	+++
BA.	15152	+++	17138	+++	16377	+++	16735	+++
BE.	12759	+++	15090	+++	16643	+++	15583	+++
BO.	21045	+++	20954	+++	24324	+++	19665	+++
COI.			16208	+++			22243	+++
CON.	5773	++	7593	+++	7345	+++	8814	+++
COS.	3926	++	7919	+++	4779	++	8698	+++
COU	1464	+	4891	++	1430	+	3574	++
CR.	20960	+++	22371	+++	23532	+++	24404	+++
FR.	1365	–	1114	–	1219	–	1236	–
GE.	14675	+++	17492	+++	18438	+++	17887	+++
MD.	19000	+++	15400	+++	14458	+++	15559	+++
RE.	9856	+++	11123	+++	8609	+++	11436	+++
SA.	9247	+++	9238	+++	10338	+++	12824	+++
SU.	1295	–	1107	–	1373	–	1311	–
TH.	15802	+++	16383	+++	14712	+++	17917	+++
Moyen.	10363	+++	11031	+++	10791	+++	11751	+++

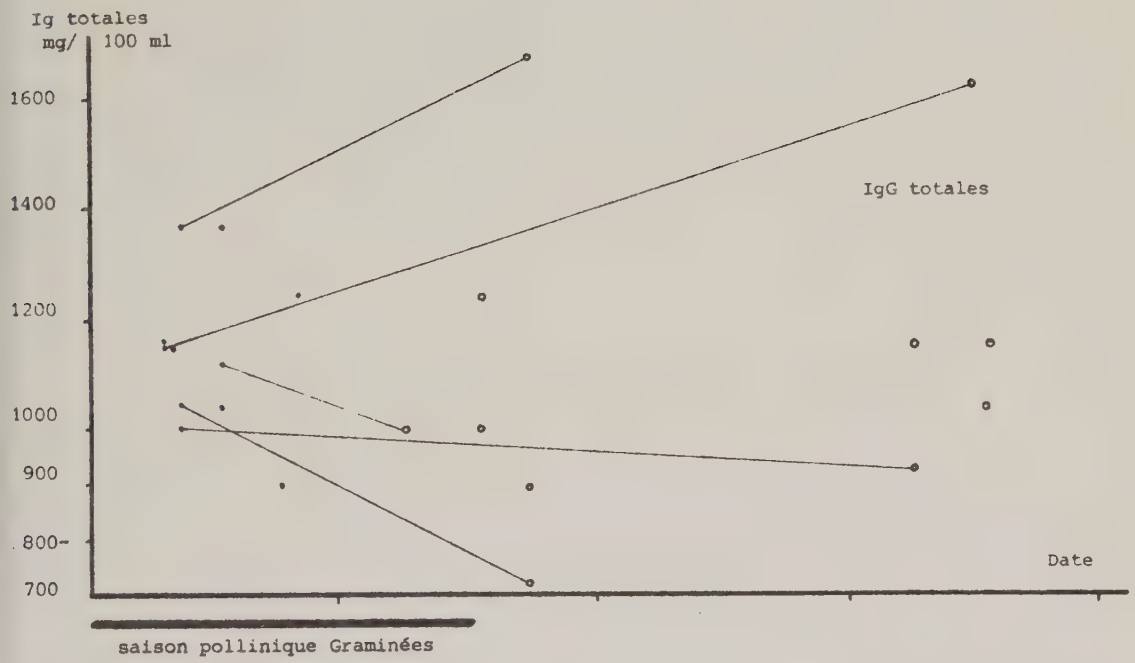
TABLEAU X - DOSAGE RADIOIMMUNOLOGIQUE DES REAGINES.

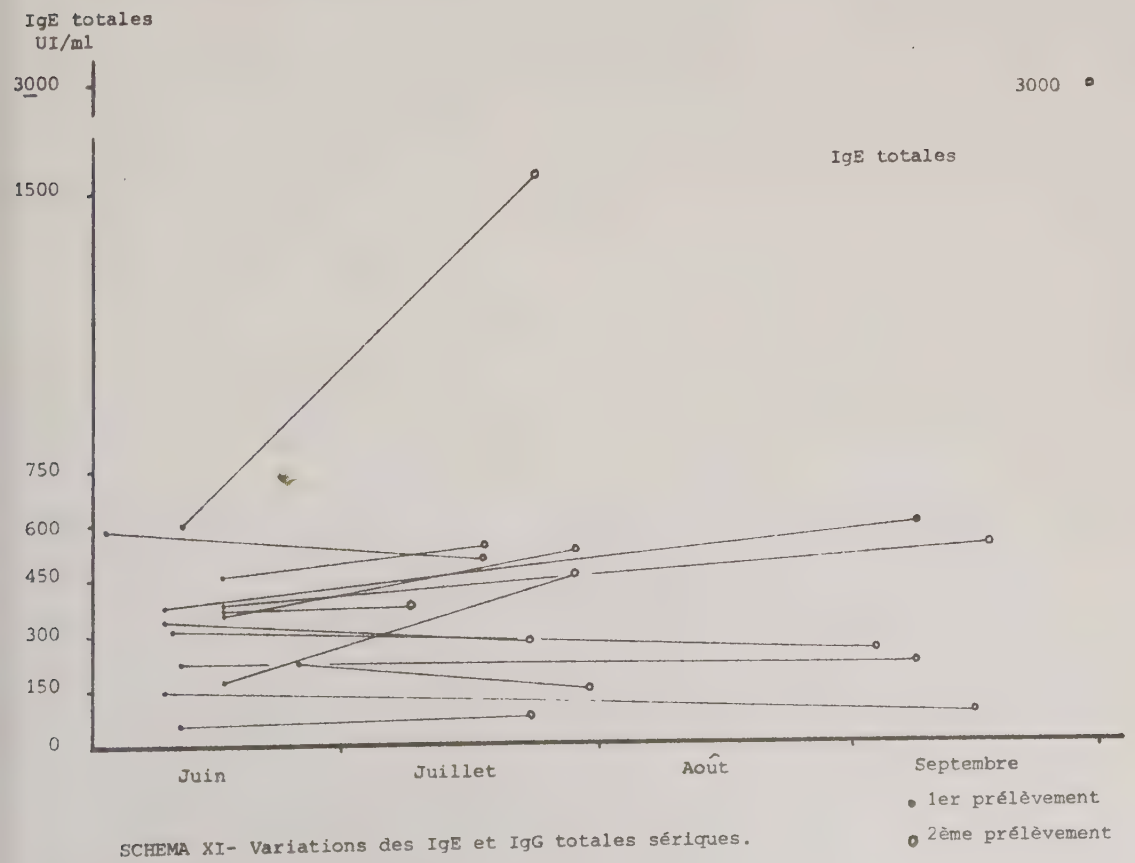
NOM	DATES DE PRELEVEMENT		IgG totales mg/100 ml			IgE totales UI/ml			REAGINES LOLIUM PERENNE		DACTYLIS GLOMERATA	
	N° 1	N° 2	N°1	N° 2	Δ 2-1	N°1	N°2	Δ 2-1	N°1	N°2	N°1	N°2
AL		23.7.75		895						++++		++++
MO	16.6.75	28.7.75	1370			360	525	165	++	+	++	++
VE	16.6.75	17.9.75		1045		390	540	150	++	+	++	++
AU	11.6.75	8.9.75	1006	932	-74	225	200	-25	+++	+++	+++	+++
BA	16.6.75	8.7.75	1122	1000	-122	370	380	10	+++	+++	+++	+++
BE	9.6.75	9.10.75	1162						+++	+++	+++	+++
BO	23.6.75	29.9.75	900				3000		++++	++++	++++	++++
COI	12.3.75	3.9.75				960				+++		++++
COM	11.6.75	23.7.75	1370	1684	314	60	82	22	++	+++	+++	+++
COS	2.6.75	17.7.75		1244		580	500	-80	++	+++	++	+++
COU	9.7.75	17.9.75		1162		360	560	100	+	++	+	++
CR	9.6.75	8.9.75		1162		380	600	220	++++	++++	++++	++++
FR	10.6.75	3.9.75	1150			320	250	-70	-	-	-	-
GE	16.6.75	17.7.75		1006		460	530	70	+++	+++	+++	+++
MO	25.6.75	30.7.75	1244			230	150	-80	+++	+++	+++	+++
RE	9.6.75	23.7.75				340	280	-60	+++	+++	+++	+++
SA	9.6.75	15.9.75	1150	1637	487	150	84	-66	+++	+++	+++	+++
SU	11.6.75	23.7.75	1045	721	-324	600	1550	950	-	-	-	-
TH	16/6/75	28.7. 75	1045			180	460	280	+++	+++	+++	+++
M O Y E N N E			1142	1135		372	605		+++	+++	+++	+++

TABLEAU XIII - RESULTATS BIOLOGIQUES



SCHEMA XII - Variations de l'activité réaginique sérique





SCHEMA XI- Variations des IgE et IgG totales sériques.

Chapitre 3

INTERPRETATION DES PESULTATS - DISCUSSION

- 3.1. - DOnnées de la littérature
- 3.2. - Confrontation de nos résultats : Déductions
- 3.3. - La place du traitement
- 3.4. - Indications thérapeutiques.

Après une revue des publications relatives au traitement cosaisonnier par " l'Allpyral ", nous confronterons nos résultats à ces données.

Dans une troisième partie, nous situerons la place de notre traitement tant d'un point de vue clinique, en le comparant à d'autres méthodes thérapeutiques, que d'un point de vue immunologique, en discutant son mécanisme d'action.

Nous terminerons en précisant ses indications.

3.1. - Données de la littérature .-

Les publications relatives au traitement cosaisonnier par l'Allpyral" sont peu nombreuses. Nous les relatons par ordre chronologique.

En préliminaire, rappelons le protocole de traitement cosaisonnier proposé par les laboratoires DOME.

Il comprend une série de 7 injections à doses progressivement croissantes :

- sujets très sensibles : dose initiale 5 PNU pour atteindre 200 PNU
- sujets moyennement sensibles : dose initiale 10 PNU pour atteindre 300 PNU
- Sujets peu sensibles : dose initiale 20 PNU pour atteindre 1000 PNU.

MAMELOK (37) en 1962 publie les résultats de 48 traitements conduits au cours des années 1959, 60, 61. Ses malades sont âgés de 19 à 46 ans et sont allergiques au Ragweed (Ambrosia). Tous ont consulté pour la première fois en saison pollinique. Les doses initiales sont de 20 PNU, les doses maximales atteintes varient de 80 à 4 000 PNU, en moyenne 260. Les patients recoivent en moyenne 7,7 injections distribuées sur 3 semaines. Les résultats sont tous bons ou excellents. L'auteur déplore une réaction générale et 5 réactions locales.

Ces incidents se sont produits alors qu'il pratiquait ses injections quotidiennement. Par la suite, il les espacera d'au moins 3 jours et ne déplorera plus de réaction.

MUNRO-ASHMAN (39) a traité en 1966, 51 malades par 7 injections de 5 à 300 PNU effectuées de façon bihebdomadaire. Les résultats sont bons dans 70 % des cas (36/51) médiocres dans 30 % des cas (15/31). Huit réactions

bénignes ont été observées : 2 rhumes des foins, 2 enflures locales, 3 urticaires, 1 asthme. L'auteur conclue que ce traitement ne donne pas d'aussi bons résultats que la désensibilisation présaisonnière mais qu'il constitue une méthode utile et pouvant être appliquée avec sécurité lorsque le malade se présente trop tard pour un traitement présaisonnier.

SUBIZA-MARTIN (47) en 1967 traite 12 Malades en cosaisonnier. La dose initiale est de 5 PNU, les injections sont pratiquées à 3 jours d'intervalle, la dose maximale administrée varie de 200 à 1000 PNU. Les résultats sont moyens, il n'y a pas eu de réaction secondaire .

BRUNET et VIALATTE (13) ont pratiqué en 1967 21 traitements cosaisonniers pour des pollinoses aux graminées. Il s'agit de malades vus pour la première fois en saison pollinique ou de malades vus après échec d'un traitement présaisonnier ou d'un quadrillage. Leurs âges sont compris entre 4 et 7 ans : 3 fois, 7 et 15 : 11 fois, 15 et 39 : 7 fois. Ils sont affectés d'asthme : 10 fois, de rhume des foins : 11 fois. Les doses maximales reçues vont de 5 à 25 PNU. L'intervalle entre les injections a varié de 5-7 jours à 2-3 semaines. Il y a eu 11 très bons résultats, 6 améliorations, 3 échecs. Les auteurs "sont frappés" par l'amélioration spéctaculaire survenant dès les 1ère ou 2ème piqûres et pouvant se maintenir très longtemps. En dehors de cela, ils notent l'excellente tolérance du traitement: il n'y a eu qu'une exagération passagère des symptômes cédant aux anti-histaminiques.

CARTON et MARROT (15) rapportent en 1968 les résultats obtenus dans 67 traitements cosaisonniers de pollinoses aux graminées. Succès complet : 46 %, succès partiel : 37 %, échec : 16 %. L'âge des malades, l'association d'autres sensibilités, le seuil de réactivité cutanée ne semblent pas affecter les résultats. Par contre l'association d'un asthme, la présence simultanée d'une allergie au plantain, l'impossibilité d'atteindre une dose maximale suffisante sont des causes d'échec.

SCHUHLER (46) en 1968 rapporte dans sa thèse les résultats de 16 cosaisonniers et de 7 traitements pré et cosaisonniers de pollinose aux graminées. Les cosaisonniers s'adressent à des malades vus pour la 1ère fois en saison pollinique ou en complément de désensibilisation présaisonnière. Les symptômes en cause sont : asthme 2 fois, rhume des foins 5 fois, allergie respiratoire mineure 8 fois, asthme et eczéma 1 fois. L'intervalle entre les injections a varié de 6-8 jours à 2-3 semaines. Les doses maximales injectées sont échelonnées entre 1 et 60 PNU, (en moyenne 30). Les résultats sont très bons 5 fois, on note une amélioration dans 9 cas, il y a eu 2 échecs. Les incidents sont 2 prurits et 2 éruptions érythémateuses au point d'injection.

GANDERTON et FRANKLAND (20) présentent en 1969 les résultats de 98 traitements. Les injections sont pratiquées tous les 2 à 5 jours à des doses allant de 5 à 200 PNU. Résultats : 61,5 % sont améliorés de leur rhume des foins, 53,8 % de leur asthme. Incidents : 25 réactions pour 98 malades : 10 réactions locales, 15 réactivations syndromiques. Par ailleurs 4 patients développent un asthme pour la première fois en cours de traitement. Les auteurs concluent que le degré d'amélioration se situe en ce qui concerne l'asthme dans les limites de réponse obtenue par les placebos.

BRUNET ET VIALATTE (49) publient en 1969, les résultats de 34 traitements de pollinose aux graminées chez l'enfant. Deux malades ont moins de 6 ans, 13 ont entre 6 et 10 ans, 19 ont plus de 10 ans. Les symptômes sont 18 rhinites, 11 asthmes, 5 asthmes associés à de l'eczéma. En 2 à 4 injections les malades reçoivent de 10 à 50 PNU. Les résultats sont très bons 13 fois, bons 16 fois, assez bons 1 fois, médiocres 3 fois, nuls 1 fois. Les incidents sont exceptionnels : un épisode d'asthénie avec éruption urticarienne chez un garçon de 13 ans atteint de rhinite pollinique avec conjonctivite et oedème de Quincke que le traitement a pourtant nettement amélioré.

GAUDIBERT (22) en 1970 a pratiqué 82 "cosaisonniers" à doses minimes et constantes. Ses malades sont allergiques au pollen de graminées, pariétaire et pour 4 d'entre eux : plantain et platane. Les syndromes présentés sont des coryzas spasmodiques purs ou accompagnés d'asthme. La dose initiale varie de 0,1 à 1 PNU. Les doses maximales atteintes vont de 3 à 15 PNU. Le délai entre les injections a varié d'une semaine en début de traitement à 3-4 par la suite. Dans 95 % des cas les manifestations allergiques ont été pratiquement supprimées pendant toute la saison critique. Pour les autres malades l'amélioration ne fut que de 60 à 80 %. Aucun incident n'est observé. Un certain nombre de sujets a pu procéder à son propre traitement à dose constante. Cette technique apparait très intéressante dans certains climats tels ceux du Midi de la France où les pollinoses durent longtemps: graminées 6 mois, Pariétaire 10 mois et sont volontiers sévères. Le recours aux thérapeutiques palliatives étant dès lors pratiquement interdit.

PLANES et HOUDAILLE (43) 1973, pratiquent des cosaisonniers chez l'enfant lorsque les effets de la désensibilisation présaisonnière s'avèrent insuffisants. Le choix d'une dose optimale se montre difficile. Les auteurs administrent de 1 à 15 PNU tous les 5 à 7 jours. Cette technique leur parait rarement très satisfaisante. Le traitement présaisonnier leur semble préférable devant la tendance générale des pollinoses infantiles à l'aggravation progressive.

3.2. - *Récapitulation des données de la littérature Confrontation de nos résultats - Déductions.*

La comparaison ne portera que sur des points d'ordre pratique puisque ce sont les seuls abordés par les articles précédents (voir tableau XIV) Après avoir repris ces différents points, nous discuterons nos résultats biologiques.

3.2.1. - Comparaison de différents protocoles de traitement cosaisonnier par"l'Allpyral"

Nous envisagerons,: la méthodologie, les résultats, la tolérance des différents protocoles.

Rappelons en préambule à cette étude que les différents auteurs, comme nous-même, ont proposé leur traitement à des malades tout venant, quelqu'en soit l'âge ou la symptomatologie mais vus pour la première fois en saison pollinique ou après échec d'une désensibilisation présaisonnière.

3.2.1.1. - LA METHODOLOGIE

Les protocoles employés sont assez variés. Nous en distinguerons deux grands types bien différents dans leur esprit :

- un premier adopté par MAMELOK, MUNRO ASHAM, SUBIZA MARTIN, GANDERTON consiste à administrer de fortes doses d'extrait (les doses initiales varient de 5 à 20 PNU, les doses maximales varient de 200 à 4000, en moyenne 300 PNU) à court intervalle (de 3 à 5 jours). Ce protocole proposé par les laboratoires DOME est une transposition du schéma

AUTEURS - ANNEE	NOMBRE DE MALADES	DOSES P N U		INJECTIONS		RESULTATS				REACTIONS		
		INITIALE	MAX	Nb	INTERVALLE	TB	B	MED	N	GENERALE	SYNDR.	LOCALES
MAMELOK - 1961	47	20	320 60-4000	7,7	3	47 100 %				I		5
MUNRO-ASHAM - 1966	51	5	300	7	3,5		36 70%	15 30%			6	2
SUBIZA MARTIN - 1967	12	5	200-1000	7	3	MOYENS					0	
BRUNET & VIALATTE - 1967	20		5 - 25	1-5	6-17	11 55%	6 30%	3 15 %			0	
CARTON & MARROT - 1968	67					46 %		37%	16%			
SCHUHLER - 1968	16		1- 60		7 - 17	5 31 %		9 56%	2 13%			4
GANDERTON - 1969	98	5	200	7	3- 5	AMELIORATION RdF:61,2% - Asthme :53,8%					16	10
BRUNET & VIALATTE - 1969	34		10-50	2-4		13 38%	16 47%	4 12%	1 3%	1		
GAUDIBERT - 1970	83	0,1-1	3-15		7-21	95%		5 %			0	
PLANES & HOUDAILLES- 1973		1	15		5-7	MOYENS					0	

TABLEAU XIV : TRAITEMENT COSAISONNIER ALLPYRAL - DONNEES DE LA LITTERATURE

de la désensibilisation présaisonnière. Le but recherché est d'atteindre une dose totale élevée ce qui explique le faible intervalle entre les injections.

- un second, celui de VIALATTE, SCHUHLER, GAUDIBERT, PLANES et HOUDAILLES où les injections sont pratiquées à faibles doses (les doses initiales varient de 0,1 à 10 PNU, les doses maximales de 1 à 60 PNU) et long intervalle (6 à 21 jours). Il s'agit de traitements à doses minimales efficaces comme nous l'avons pratiqué. L'intention,nous le rappelons,est d'obtenir un soulagement par la plus petite quantité d'extrait nécessaire administrée à plus long intervalle possible.

Notre protocole cependant n'est pas exactement superposable à ceux de ces auteurs.

- les doses que nous avons administrées sont plus faibles (doses initiales de 0,01 à 0,5 PNU, doses maximales de 0,02 à 2,3 PNU). Cela tient à ce que nos tentatives de traitement à doses un peu plus fortes (faites dans l'espoir d'allonger la durée de protection) se sont soldées par des réactions syndromiques d'aggravation.

- l'intervalle entre nos injections est également plus faible : de 8 à 12 jours. Cette brève couverture tient probablement aux faibles doses injectées encore que la relation entre ces deux paramètres ne soit pas évidente, d'autant moins que le mode d'action de ces faibles doses n'est pas connu.

3.2.1.2. - LES RESULTATS

Autant que l'on puisse en juger (les critères d'appréciation de même que les données relatives aux prescriptions adjuvantes éventuelles sont très imprécises) les résultats d'ensemble sont équivalents dans les deux séries et comparables aux notres. Pour les traitements "fortement "dosés, l'appréciation des résultats varie selon les auteurs : de moyen dans l'ensemble à 100 % de très bons résultats.

Pour les traitements à doses minimales efficaces, là encore certains auteurs n'ont que des résultats d'ensemble moyens, tandis que d'autres rapportent 100 % de succès. Au total pour les deux séries nous retenons un chiffre de bons résultats compris entre 60 et 80%, ce qui correspond à ce que nous-mêmes avons obtenu.

Les résultats par symptôme ne sont pas publiés. Notons simplement que comme nous, CARTON et MARROT ainsi que GANDERTON (à partir de traitements "fortement "dosés) ont de moins bons résultats dès lors qu'un asthme est associé au rhume des foins.

La rapidité d'action des traitements à faibles doses est soulignée par VIALATTE et par GAUDIBERT qui ont constaté comme nous une amélioration des symptômes dès la première ou la deuxième injection.

Le devenir d'une saison sur l'autre des malades traités en cosaisonnier n'est pas rapporté.

3.2.1.3. - LA TOLERANCE

La tolérance des traitements est excellente. Aucun accident n'est déploré, les réactions observées sont bénignes et ce n'est pas là le moindre intérêt des produits retard. Il est cependant significatif de noter que la fréquence des incidents augmente avec les posologies. Dans le premier groupe sur 208 traitements, il a été rapporté : 1 réaction générale (après un surdosage manifeste), 22 réactions syndromiques et 17 réactions locales. Leur survenue semble imprévisible. Dans le second groupe sur 157 traitements, il a été noté:1 réaction générale sans gravité et 4 réactions locales. Dans notre série les incidents se résument à 5 réactivations passagères des symptômes, survenues au cours de la recherche de la dose minimale efficace, ayant cédé spontanément. Nos chiffres comparés à ceux du second groupe sont un peu plus forts, mais il est difficile

d'interpréter ces faits compte tenu de l'imprécision des publications.

Un élément en tous cas nous parait certain, GAUDIBERT par ailleurs l'a également noté : dans le cadre des traitements à doses minimales efficaces la marge entre la dose efficace et la dose maximale tolérée est assez étroite mais dans ce couloir (soit en phase d'entretien) la tolérance du traitement est excellente et aucune réaction n'a jamais été notée. La situation est différente pour les traitements fortement dosés puisqu'il semble que la survenue des réactions soit imprévisible.

Dernier point à propos de la tolérance : nous voulons dire combien nous sommes surpris de voir que certains auteurs ont pu injecter plusieurs centaines de PNU d'extrait pollinique à leur malades, en période d'exposition, sans réaction notable alors que nous même avec des doses très faibles avons parfois aggravé les nôtres. Nous nous demandons devant des situations si différentes si la mise en jeu et la réponse du système immunitaire est comparable dans les deux cas.

L'étude de ces différents protocoles de traitement cosaisonnier par"l'allpyral" fait ressortir pour une efficacité comparable la meilleure tolérance et la moins grande astreinte des traitements conduits à doses minimales efficaces. Cela nous incite à poursuivre notre méthode en essayant à nouveau dans l'avenir d'obtenir un allongement de la durée de protection par une augmentation très légère des doses puisque certains auteurs ont pu y parvenir.

3.2.2. - Interprétation des résultats biologiques

Exposées au chapitre précédent les données concernent les variations du taux des IgG totales, IgE totales, réagines, IgG spécifiques (dont nous ne donnons pas ici les résultats) mesurées en début et après le traitement.

Deux paramètres déterminent ces modifications : l'exposition au pollen et le traitement. Nous essayerons de dégager leurs influences respectives. Nous mettrons en parallèle nos constatations avec celles rapportées dans la littérature pour la désensibilisation présaisonnière, aucun travail de ce genre n'ayant jusqu'à présent été consacré au traitement cosaisonnier.

a) Variation des IgG totales

Les variations ne sont pas significatives. PATRIARCA (44) en 1973 dans une étude relative au traitement présaisonnier avait abouti aux mêmes conclusions Ce résultat n'est pas surprenant. Dans l'hypothèse où le traitement cosaisonnier suscite l'apparition d'anticorps bloquants (essentiellement des IgG), nous pensons que leur taux reste très faible et inférieur aux variations physiologiques et aux erreurs de mesure des IgG totales. Il n'est donc pas possible de les mettre en évidence par des méthodes de dosage global.

b) Variations des IgE totales et des réagines

Chez nos malades les anomalies du taux des immunoglobulines relevées lors du premier prélèvement ne dépendent que de la pollinisation. L'influence de ce paramètre a été bien étudiée, nous confrontons nos résultats à ceux de la littérature.

Nous notons lors du premier prélèvement une discrète élévation du taux des IgE totales et une activité réaginique graminée fortement positive. Le premier élément est en contradiction avec les travaux de BERG (5 - 7), CHARPIN (2-3), pour lesquels les IgE totales présentent une ascension saisonnière nette dans les pollinoses non traitées (les chiffres mesurés en saison sont le double des valeurs présaisonnières). Par contre il va dans le sens des observations de CABANIEU (14) et de BROSTOFF (12) qui ne notent pas de modification

saisonnière significative. Nous n'expliquons pas ces divergences mais le fait d'avoir trouvé des réagines fortement positives souligne bien l'intérêt tout relatif du dosage des IgE totales dans le diagnostic d'une allergie. (Cela tient en partie à ce que les dosages sanguins n'apprécient pas la fraction des IgE fixées aux tissus, seule à intervenir dans les réactions allergiques et d'autre part à ce que les IgE spécifiques de l'allergène sont une partie plus ou moins importante des IgE totales). Notre deuxième constatation: la forte élévation des réagines du fait de la pollinisation est par contre unanimement confirmée dans la littérature : BERG (7), CHARPIN (3), LEVY (29), LICHTENSTEIN (35), YUNGINGER (53).

Les variations mises en évidence par le second prélèvement dépendent essentiellement du traitement. Nous avons vu qu'elles ne sont pas significatives. POur ce qui est des IgE totales, il n'y a pas tellement lieu de s'y attacher dans la mesure où nous avons confirmé par ailleurs qu'elles témoignaient infidèlement des phénomènes allergiques. (Notons que sous l'effet de la désensibilisation présaisonnière, il est habituellement rapporté une élévation de leur taux la première année : BERG (5-6), CHARPIN (2-3), JOHANSSON (26), REISMAN (44)).

Par contre la stabilisation de l'activité réaginique mérite d'être considérée. Comme nous pouvions attendre une certaine augmentation (pour les auteurs précédents l'activité réaginique sérique continue à s'élever dans le mois suivant la fin des pollens) nous pouvons nous demander si cette stabilisation n'est pas imputable au traitement. Nous laissons la question sans réponse, réponse d'autant plus difficile à donner que ce point fait l'objet de discussions pour le traitement présaisonnier pourtant bien étudié (Pour SADAN (45), LEVY (29-30), REISMAN (44) l'immunothérapie amortit les variations saisonnières des réagines. Au contraire BERG (6), CHARPIN (3), JOHANSSON (26), LICHTENSTEIN (35), YUNGINGER (53) affirment qu'elle stimule et parfois de façon importante leur synthèse).

EN RESUME :

- nos malades ont gardé pendant le traitement un même niveau d'IgG totales et d'IgE totales. Niveau normal pour les premières, très discrètement élevé pour les secondes. Ces résultats ont un intérêt très relatif compte tenu du caractère global et imprécis de l'investigation représentée par ces examens.

- la forte activité réaginique des malades qui s'est maintenu au même niveau tout au long du traitement mérite par contre d'être retenue.

3.3. - La place du traitement cosaisonnier par un extrait retard .-

Nous préciserons sa place en le situant d'un point de vue clinique dans l'arsenal thérapeutique des pollinoses et d'un point de vue immunologique en essayant d'individualiser son mécanisme d'action.

3.3.1. - La place du cosaisonnier dans l'arsenal thérapeutique des pollinoses .-

Nous allons comparer les résultats du cosaisonnier à ceux des autres méthodes : médicaments symptomatiques, cosaisonnier par quadrillages, désensibilisation spécifique, du triple point de vue de l'efficacité, l'acceptabilité, l'inocuité.

3.3.1.1. - EFFICACITE

Nous avons situé la question précédemment en rapportant 61 % de bons et très bons résultats, 33,5 % de résultats médiocres, 5,5 % de résultats nuls. Envisageons le résultat des autres méthodes du traitement.

a) Les médicaments symptomatiques :

Anti-histaminiques, D.S.C.G., β sympathomimétiques, vasoconstricteurs locaux, corticoïdes ont une action très variable. Brillante pour les corticoïdes, elle est généralement modeste pour les autres produits (et ce n'est pas faute de les avoir utilisé que les patients viennent consulter, voir tableaux III et XV). Notre première affirmation mérite cependant d'être nuancée : deux de nos malades reçurent un traitement cosaisonnier précisément en raison de la très courte protection conférée

par la corticothérapie en cette forte saison pollinique (AU., COU.).

Sans nier l'utilité de ces médicaments, nous pensons que leurs inconvénients et ou leur efficacité moindre doivent en limiter la prescription. L'intérêt du traitement allergologique tient en partie à ce qu'il permet l'abandon des corticoïdes et une réduction de posologie des autres drogues tout en complétant leur action. Leur rôle n'est plus alors qu'adjuvant.

Pour juger plus objectivement des faits, il est intéressant de comparer les prises médicamenteuses actuelles (données en complément du cosaisonnier) aux prescriptions antérieures (voir tableau XV). Le traitement allergologique nous a permis d'arrêter dans 7 cas / 8, les corticoïdes, de réduire les prescriptions d'anti-histaminiques, de supprimer pratiquement gouttes et pulvérisations. Nous voulons mentionner à part la prescription de DSCG qui nous a donné satisfaction et semble dépourvu d'effets secondaires néfastes.

Ces résultats renforcent notre conviction que le traitement de la pollinose pour peu qu'elle soit sévère et/ou prolongée passe d'abord par une approche allergologique.

b) Le traitement cosaisonnier par quadrillages cutanés.

Nous n'en avons pas l'expérience mais différentes publications nous amènent à penser qu'il a une bonne efficacité. Il nous semble que le problème de comparaison se pose davantage au niveau de l'acceptabilité ou de l'inocuité, que de l'efficacité. Nous reprendrons cette question plus loin.

c) La désensibilisation spécifique présaisonnière.

La plupart des auteurs ayant la pratique des 2 types de traitement (20 - 39 - 43 - 47) reconnaissent avoir de meilleurs résultats avec la désensibilisation spécifique POur notre part, nous n'avons pas un recul suffisant pour

	CORTIC	A.HIST	PHYLL	DSCG	AEROSOL Σ mim	GOUTTES VASOC.
Tt antér.	8	11	7	0	4	7
Tt adjuv. actuel	1	11	7	1	1	0

TABLEAU XV : Comparaison des prescriptions antérieures et actuelles de médicaments symptomatiques .

nous prononcer.

En fait, ces deux techniques ne sont pas comparables. Leurs indications sont différentes. Pour l'instant, faute de connaitre le devenir d'une année sur l'autre des pollinoses traitées en cosaisonnier, nous considérons que cette méthode est indiquée pour permettre au malade de passer de façon satisfaisante un cap difficile. Une désensibilisation spécifique étant mise en route pour préparer la saison suivante.

d) Les placebos

Les seules données objectives sont dues à GANDERTON (20). Pour cet auteur, traitement cosaisonnier et placebos ont une action comparable sur l'asthme pollinique. Le problème se pose moins en ce qui concerne le rhume des foins : la façon assez stéréotypée dont se produisent les améliorations, la disparition de signes objectifs tels la conjonctivite, certaines réactions syndromiques d'aggravation nous font douter que pareils résultats puissent être obtenus avec des placebos et à plus forte raison que le traitement agisse en tant que tel.

3.3.1.2. - INOCUITE

Nous avons vu l'excellente tolérance du traitement. Sa grande sécurité d'utilisation jointe à l'absence d'effets secondaires néfastes nous paraissent être des arguments importants en sa faveur. Aucun autre traitement n'offre de pareilles garanties.

Dans la gamme des médicaments symptomatiques nous ne parlerons que des corticoïdes, concurrents directs et efficaces du cosaisonnier. Leurs effets secondaires néfastes sont bien connus; nous voulons cependant préciser l'action des produits retard sur la fonction surrénalienne. MIKHAIL (38), en 1969 montre que l'injection de 40 mg d'acétonide de triamcinolone diminue la cortisolémie pendant 4 semaines, tandis que 50 mg de diacétate de triamcinolone ou 9 mg d'acétate phosphate

de béta méthasone n'exercent leurs effets qu'une semaine. GANDERTON (21) en 1970, montre qu'après 2 injections à 15 jours d'intervalle de 80 mg d'acétate de méthyl prednisolone, la cortisolémie reste basse plus de 15 jours après la 2ème injection tandis que la réponse surrénalienne au Synacthène est encore anormale après 60 jours. De plus sur les 6 pollinoses ainsi traitées 3 développent un asthme pour la première fois sous corticoïdes. Nous concluons en reprenant les termes de l'auteur. "Il parait douteux qu'il soit justifiable de prendre le risque d'utiliser un corticoïde retard pour traiter une affection bénigne comme le rhume des foins qu'il soit compliqué ou non d'asthme".

De son coté le traitement par quadrillages cutanés n'est pas sans inconvénient. BLAMOUTIER (8-9) avec les extraits aqueux rapporte plusieurs réactions générales (prurit généralisé, oedème de Quincke, oedème bucco-pharyngé) à vrai dire plus spectaculaires que graves. Des réactivations syndromiques sont également notées ; quant aux réactions locales, elles sont la condition d'un traitement efficace.

3.3.1.3. - ACCEPTABILITE

Nous avons dérangé nos malades en moyenne tous les 8,4 jours pour pratiquer les injections. Au départ, nous pensions que l'utilisation des extraits retard nous permettrait comme à certains auteurs d'allonger cet intervalle (GAUDIBERT, VIALATTE ont pu espacer leurs injections de 2 à 3 semaines). Cet espoir à été quelque peu déçu. Pour pallier l'inconvénient de déplacements multiples et compte tenu de l'excellente tolérance du traitement, il aurait été tentant de laisser un certain nombre de sujets procéder à leurs propres injections une fois la dose efficace déterminée, cela aurait amélioré considérablement l'acceptabilité du cosaisonnier. Nous ne l'avons pas fait estimant cette attitude dangereuse. (Risque d'erreur de dosage, risque d'injection du produit directement dans un petit vaisseau).

Si nous regardons les autres méthodes de traitement :

- la technique des quadrillages cutanés semble au moins aussi astreignante. Elle nécessite un nombre d'actes médicaux peut-être un peu plus faible mais chaque séance occasionne une gêne nettement plus importante qu'une simple injection hypodermique.

- le traitement par corticoïdes retard est celui qui offre le plus de facilités puisqu'habituellement il permet de passer la saison avec 2 ou 3 injections. C'est une arme dont il faut connaitre l'existence mais qu'il semble abusif d'utiliser systématiquement.

Dans le cadre des traitements cosaisonniers l'utilisation des produits retard à doses minimales efficaces s'avère intéressante en raison de leur bonne efficacité et de leur excellente tolérance. On peut leur reprocher une certaine astreinte mais qui est comparable à celle liée à l'utilisation des extraits aqueux.

3.3.2. - Mécanisme d'action du traitement cosaisonnier

Sa place immunologique.

L'efficacité immédiate du traitement cosaisonnier et plus généralement des traitements à doses minimales efficaces est un fait mal compris. Ce problème dépasse d'ailleurs largement le cadre des pollinoses. Nombre d'allergies sont traitées en "cosaisonnier". Il s'agit de toutes celles où le malade ne peut être soustrait à l'exposition de l'antigène coupable : allergie à la candidine, allergie microbienne, allergie à la poussière. Ces traitements aboutissent bien à une désensibilisation mais par quel mécanisme ? Restant dans le domaine des pollinoses, et à la lumière de nos constatations biologiques et certains faits d'observation clinique :

- l'action immédiate du traitement
- la courte protection habituellement conférée
- au contraire la protection durable suivant les réactions de surdosage,

nous allons discuter plusieurs hypothèses explicatives:

- l'intervention d'anticorps bloquants
- une modification du taux des réagines
- l'induction d'un état de tolérance
- une action non spécifique.

3.3.2.1. - HYPOTHESES

a) L'intervention d'anticorps bloquants

La rapidité d'action du traitement parait peu compatible avec le délai nécessaire à une synthèse d'anticorps à dose efficace. Nous savons néanmoins que chez l'animal sensibilisé cette synthèse est très rapide puisque des anticorps protecteurs peuvent être mis en évidence dès la 3ème heure suivant l'injection de l'antigène (effet rappel) mais nous nous demandons si leur taux est suffisant pour qu'ils puissent avoir une action biologique et surtout si l'on peut transposer ces résultats à l'homme.

Nous espérons pouvoir répondre à cette question lorsque nous aurons les résultats du dosage des IgG spécifiques

b) Une modification du taux des réagines

Notre étude ne nous permet pas de nous prononcer sur ce point. Quand bien même le traitement aurait un impact à ce niveau, ce ne saurait suffire pour expliquer l'amélioration des malades, en effet l'activité réaginique résiduelle est importante et en quelque sorte le fusil reste chargé.

c) L'induction d'un état de tolérance

Pour répondre à cette hypothèse nous nous appuyons sur les travaux de LIACOPOULOS (31). Il parait peut vraisemblable que le traitement induise un état de tolérance spécifique vis_à_vis des antigènes polliniques. Les conditions de cet état n'étant pas remplies. Ces conditions tiennent :

- A la voie d'introduction de l'antigène : Elle doit permettre une large diffusion de ce dernier et ne pas provoquer de réaction inflammatoire. Or les injections sous cutanées assurent d'abord une diffusion locale de l'antigène, d'autre part la présence d'un adjuvant (en l'occurence l'alun) stimule particulièrement le système réticulohistiocytaire ce qui oriente la réponse de l'organisme dans le sens de l'immunisation.

- A la structure de l'antigène : ce dernier doit être soluble, de faible poids moléculaire, pur et homogène, l'extrait utilisé est une suspension colloïdale contenant de nombreuses fractions antigéniques de poids moléculaire élevé (les fractions solubles de faible poids étant éliminées par l'extraction).

- A la dose d'antigène administrée : il est possible d'induire un état de tolérance en injectant des doses d'antigènes infinitésimales subimmunogènes. En cela notre posologie répond aux impératifs de dose mais rappelons que les cas de tolérance par faibles doses correspondent à des situations expérimentales exceptionnelles limitées à certains antigènes dans certaines espèces.

- Enfin un certain délai est nécessaire à l'installation de la tolérance : 8 à 12 semaines chez l'animal. Il s'agit là d'un argument majeur contre l'intervention d'un tel phénomène.

d) Une action non spécifique

A savoir une libération lente des médiateurs de la réaction allergique au contact des antigènes polliniques progressivement diffusés par le traitement.

Expérimentalement nous savons que le système immunitaire d'un lapin venant de faire un choc anaphylactique se montre incapable de répondre à de nouvelles sollicitations antigéniques. Cette situation s'explique par un épuisement du stock des médiateurs en raison de leur libération massive lors du choc.

En clinique humaine des événements analogues ont été observés : BLAMOUTIER (8), rapporte le cas d'un malade atteint de pollinose qui ayant fait un oedème de Quincke après une séance de quadrillages se trouva soulagé de son allergie pour le reste de la saison.

De notre coté nous avons constaté à plusieurs reprises que certains malades sont améliorés de façon nette et durable après avoir présenté une réaction d'aggravation lors d'un surdosage.

Il est donc très vraisemblable que ce phénomène intervienne dans les situations précédentes. N'en serait-il pas de même dans les conditions habituelles du traitement ? (Notons qu'en cela nous rejoignons les conceptions de BESREDKA sur le mécanisme de la désensibilisation).

3.3.2.2. CONCLUSIONS .-

En l'état actuel de nos connaissances, il n'est pas possible de préciser avec certitude le mécanisme d'action du cosaisonnier et de déterminer sa place au point de vue immunologique.

Il semble cependant que l'on puisse écarter tout phénomène de tolérance spécifique. On ne peut pas écarter formellement l'intervention d'anticorps bloquants.

Nous pencherions pour une action non spécifique au niveau des effecteurs tissulaires de la réaction allergique, l'augmentation de leur seuil de réactivité pouvant être déterminée par une déplétion en médiateurs.

3.4. - *Indications du traitement cosaisonnier* .-

Classiquement le traitement cosaisonnier s'adresse :

- aux malades n'ayant pas bénéficié de la désensibilisation spécifique (qu'ils n'aient pas pu la suivre ou que ces sujets soient vus pour la première fois en saison pollinique).

- en complément d'un traitement présaisonnier.

Cette attitude nous parait raisonnable. Nous ne pensons pas qu'il faille substituer le traitement cosaisonnier au présaisonnier en raison de notre incertitude quant au devenir éloigné des pollinoses traitées par le premier, s'opposant à la certitude générale que les malades désensibilisés par le second et entretenant leur traitement "guérissent" de leur allergie.

De façon pratique le traitement cosaisonnier par les extraits retard ne présente pas de contre indication. Il s'adresse aux pollinoses tout venant quelqu'en soit l'ancienneté, l'âge des malades ou leur symptomatologie; mais il est bien évident qu'il est d'autant plus intéressant de l'entreprendre que la maladie est plus sévère et plus prolongée.

CONCLUSIONS

Dix neuf malades présentant une pollinose aux graminées ont été traités en cosaisonnier par un extrait retard administré à doses minimales efficaces.

Les résultats du traitement ont été jugés cliniquement et biologiquement en mesurant les variations des IgG totales, IgE totales, réagines.

Cliniquement le "cosaisonnier " a montré une bonne efficacité puisqu'il a permis à nos malades de passer la saison sans qu'il soit nécessaire de leur administrer des corticoïdes. L'effet protecteur est immédiat souvent dès la première injection et dans un délai de 24 heures. L'action est très bonne sur la conjonctivite, intéressante sur la rhinite, variable sur l'asthme. Par rapport aux extraits aqueux appliqués sur des quadrillages cutanés, l'utilisation d'un extrait retard présente l'avantage d'être mieux toléré. Contrairement à notre espérance l'utilisation de cet extrait ne nous a pas permis d'espacer les injections au delà de 8 à 12 jours de telle sorte que l'astreinte de notre traitement est comparable à celle de la méthode des quadrillages.

D'un point de vue pratique soulignons la nécessité de conduire le traitement à très faibles doses et l'étroite marge séparant la dose minimale efficace de la dose maximale tolérée.

Biologiquement nos constatations ne nous permettent pas d'expliquer l'action des doses minimes d'antigène. Les variations mesurées des IgG totales, IgE totales, réagines ne sont pas significatives. L'intervention d'anticorps bloquants parait peu probable mais ce point

mérite d'être vérifié. Il semble que l'on puisse écarter tout phénomène de tolérance spécifique. Nous nous demandons si l'action du traitement ne se situe pas au niveau des effecteurs tissulaires soit en modifiant leur réactivité, soit en les déplétant des médiateurs de la réaction allergique.

SERMENT

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissè- je avoir un sort contraire.

Vu, le Président de l'Université de
Bordeaux II.

H.BRICAUD

Bon à imprimer.
Le Président de Thèse : P. FREOUR

Vu et permis d'imprimer
Le Chancelier des Universités:

R. PAULIAN

B I B L I O G R A P H I E

1- ANDERSON J.M. -
Small dosage treatment for hay fever
J. Allergy, 1932, 3, 306

2 ANFOSSO-CAPRA F., AUTRAN P., AUBERT J., CHARPIN J.
Dosage des IgE sériques. Premiers résultats
Marseille médical , 1972, 109, 283-287

3- ANFOSSO-CAPRA F., AUTRAN P., CHARPIN J.
Désensibilisation spécifique des allergies respiratoires polliniques .
Nouv. Presse Med., 1975, 4, 791-794

4- BERG T., JOHANSSON S.G.O.,
Immunoglobulin levels during childhood with special regard to IgE
Acta paediat. scand., 1969, 58, 513

5- BERG.T., JOHANSSON S.G.O.
IgE concentrations in children with atopic diseases. A clinical study.
Int. Arch. Allergy, 1969, 36, 219-232

6- BERG T., JOHANSSON S.G.O.
In vitro diagnosis of atopic allergy II. IgE and reaginic antibodies during and after rush desensitization.
Int. Arch. Allergy, 1971, 41, 434-442

7- BERG T., JOHANSSON S.G.O.
In vitro diagnosis of atopic allergy IV. Seasonal variations of IgE antibodies in children allergic to pollen. A study of non treated children and of children treated with inhalation of disodium cromoglycate.
Int. Arch. Allergy, 1971, 41, 452-462

8- BLAMOUTIER P., BLAMOUTIER J., GUIBERT L.
Traitement de la pollinose avec extraits de pollens par la méthode des quadrillages cutanés.
Presse Méd., 1959, 2299-2301

9- BLAMOUTIER P., BLAMOUTIER J., GUIBERT L.
Traitement cosaisonnier de la pollinose par l'application d'extraits de pollens sur des quadrillages cutanés. Résultats obtenus en 1959 et 1960
Rev. Fr. All., 1961, 1, 112-120

10- BOUTIN C., ARNAUD A., JOUBERT M., CHARPIN J.
Clinical criteria for evaluating efficiency of desensitization in cases of grass pollinosis.
Proc. 8th European Cong. Allergology - Marseille 18-21 Oct. 1971
In : Exc. Medica, Int. Cong. Series, 251, 327-334

11- BROSTOFF J., GANDERTON M.A.
Coseasonal prick desensitization in summer hay fever.
Acta Allerg., 1968, XXIII, 35-38

12- BROSTOFF J.
Cellular and humoral effects of hyposensitization in patients with summer hay fever.
Int. Arch. Allergy, 1973, 45, 162-169

13- BRUNET D., PAUPE G., MARESCAUX M., PLANES M., VIALATTE J
Utilisation d'un nouvel extrait allergénique pyridiné précipité par l'alun dans les traitements de désensibilisation spécifique.
Rev. Fr. All., 1967, 7, 136-141

14- CABANIEU G., BEZIAN J.H., CAPBERN H., NOUYRIT J.M., BLANQUET P., PAUTRIZEL R.
Etude du taux des IgE dans différents syndromes allergiques
Rev. Fr. All., 1972, 12, 323-331

15- CARTON J., MASBOU J., DOMINJON F., BOURGEOIS H., MARROT P
Traitement cosaisonnier des pollinoses aux graminées par des extraits allergéniques pyridinés précipités par l'alun
Soc. Fr. All. du 9 Mars 1968 -
In : Rev. Fr. All., 1968, 8, 126

16- CONNEL J.T., SHERMAN W.B.
Skin sensitizing antibody titer after injections of pollen extract.
J. Allergy, 1969, 43, 22

17- COOKE R.A., BARNARD J.H., HEBALD S., STULL A.
Serological evidence of immunity with coexisting sensitization in a type of human allergy (hay fever)
J. Exp. Med., 1935, 62, 733

18- DESSAINT J.P., WATTRE P., LELONG M.
Dosage des IgE sériques chez l'enfant. Valeurs normales en fonction de l'age
Rev. Fr. Allergol., 1974, 14, 189-192

19- FRANKLAND A.W.
High and low dosage pollen extract treatment in summer hay fever and asthma
Acta Allerg. (Kbh), 1955, 9, 183

20- GANDERTON M.A., BROSTOFF J., FRANKLAND A.W.
Comparaison of preseasonal and coseasonal Allpyral with Depo-Medrone in summer hay fever
Brit. med. J., 1969, 1, 357-358

21- GANDERTON M.A., JAMES V.H.T.
Clinical and endocrine side effects of methyl prednisolone acetate as used in hay fever
Brit. Med. J., 1970, 1, 267-269

22- GAUDIBERT R.
Désensibilisation pollinique co-saisonnière par les extraits alun pyridinés à doses minimes et constantes.
Rev. Fr. All., 1970, 10, 137-138

23- HARLEY D.
The coseasonal treatment of hay fever
Int. Arch. Allergy, 1964, 25, 1-10

24- JACOBS D., HOURI M., LANDON J., MERRET T.G.
Circulating levels of immunoglobulin E in patients with cancer.
Lancet., 1972, 1059

25- JOHANSSON S.G.O., BENNICH H., WIDE L.
A new class of immunoglobulin in human serum
Immunology, 1968, 14, 265

26- JOHANSSON S.G.O., BERG T., FOUCARD T.
IgE and specific reagins after hyposensitization
Proc. 8th Eur. Cong. Allerg. Marseille 18-21 Oct 1971
In : Exc. Med. , IC.S. 251, 357-365

27- KY N.T., LAROCHE C.
Traitement cosaisonnier de la pollinose par applications cutanées d'allergènes après quadrillage
Sem. Hop. Paris, 1969, 36, 2374-2376

28- LAMERZ R., FATEH MOGHADAM A.
Immunoglobulin E. Biochemische, immunologische Eigenschaften und Klinische Bedeutung
Klin. Wochenschr., 1974, 52, 18

29- LEVY D.A., OSLER A.G.
Studies on the mechanisms of hypersensitivity p phenomena. XVI. In vitro assays of reaginic activity in human sera : Effect of therapeutic immunization on seasonnal titer changes .
J. Immun. , 1967, 99, 1068-1077

30- LEVY D.A., LICHTENSTEIN L.M., GOLDSTEIN E.O., ISHIZAKA K
Immunologic and cellular changes accompanying the therapy of pollen allergy.
J. Clin. Invest., 1970, 50, 360-369

31- LIACOPOULOS P.
Tolérance immunitaire .
In : Bordet P. - Immunologie, 1 vol, Flammarion édit., Paris 1972, 1091-1147

32- LICHTENSTEIN L.M., OSLER A.G.
Studies on the mechanisms of hypersensitivity phenomena . XII . An in vitro study of the reaction between Ragweed pollen antigen, allergic human serum and Ragweed sensitive human leucocytes
J. Immun., 1966, 96, 169-179

33- LICHTENSTEIN L.M., HOLTZMAN N.A., BURNETT L.S.
A quantitative in vitro study of the chromatographic distribution and immunoglobulin characteristics of human blocking antibody.
J. Immun., 1968, 101, 317-324

34- LICHTENSTEIN L.M., LEVY D.A.
Is" Desensitization" for ragweed hay fever immunologically specific ?
Int. Arch. Allergy, 1972, 42, 615-626

35 -LICHTENSTEIN L.M., ISHIZAKA K., NORMAN P.S., SOBOTKA A.K HILL B.M.
IgE antibody measurements in ragweed hay fever. Relation ship to clinical severity and the results of immunotherapy
J. Clin. Invest., 1973, 52, 472-482

36- LOVELESS M.H.,
Immunological studies of pollinosis I. The presence of two antibodies related to the same pollen antigen in the serum of treated hay fever patients
J. Immunol., 1940, 38, 25

37- MAMELOK L.
Clinical evaluation of 245 ragweed sensitive patients treated with precipitated pyridine ragweed complexe.
NY. State J. Med., 1962, 62, 2498-2501

38- MIKHAIL G.R., LIVINGOOD C.S., MELLINGER R.C., PAIGE T.N. SALYER H.L.
Effect of long acting parenteral corticosteroïds on adrenal function
Arch. Derm., 1969, 100, 263-268

39- MUNRO-ASHMANN D.
An alun precipitated pyridine extract in the treatment of hay fever
Practionner, 1966, 196, 771-774

40- NOON L.
Prophylactic inoculation against hay fever
Lancet, 1911, 1, 1572-1573

41- NORMAN P.S., WINKENWERDER W.L., LICHTENSTEIN L.M.
Maintenance immunotherapy in ragweed hay fever
J. Allergy, 1971, 47, 273

42- PATRIARCA G., VENUTI A., BONINI W.
Identification of IgG antibodies in subjects with hay fever before and after specific hyposensitizing treatment.
Ann. Allergy, 1973, 31, 223-227

43- PLANES M., HOUDAILLES V.
Conduite pratique et résultats du traitement des pollinoses de l'enfant. 2ème journée parisienne d'immunoallergologie infantile 17 Nov. 1973.
Faculté Necker / Enfants malades.

44- REISMAN R.E., ARBESMAN C.E.
Clinical and immunological studies following immunotherapy with acqueous and alun precipitated ragweed fraction A1.
Int. Arch. Allergy, 1973, 44, 161-170

45- SADAN N., RHYNE M.B., MELLITS E.D., GOLDSTEIN E.O., LEVY D.A., LICHTENSTEIN L.M.
Immunotherapy of pollinosis in children. Investigation of the immunologic basis of clinical improvement.
New Eng. J. Med., 1969, 280, 623-627

46- SCHUHLER P.H.
Desensibilisation spécifique chez l'enfant avec des extraits pyridinés précipités par l'alun (étude de 134 observations).
Thèse médecine, Paris, 1968, N° 480

47- SUBIZA-MARTIN E.
Treatment with hyposensitizing alun precipitated pyridine extracts
Alergia, 1967, 15, 43-51

48- VERVLOET D.
Contribution à l'étude de l'immunoglobuline. E.
Thèse médecine, Marseille, 1972

49- VIALATTE J., BRUNET D.
Allergènes retard et désensibilisation spécifique chez l'enfant. Journées parisiennes de pédiatrie 1969.
Editions médicales Flammarion

50- VIALATTE J.
Allergènes retard chez l'enfant
Ther., 1971, 47, 161-162

51- WIDE L., BENNICH H., JOHANSSON S.G.O.
Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies.
Lancet, 1967, 2, 1105

52- WOLFROMM R., CHARPIN J., HERMAN D.
Allergie.
Path. Med., T 16, Flammarion, 1970

53- YUNGINGER J.W., GLEICH G.J.
Seasonal changes in IgE antibodies and their relation ship to IgG antibodies during immunotherapy for ragweed hay fever
J. Clin. Invest., 1973, 52, 1268-1275